

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Imunoterapia do Cancro de Pulmão

Manuel Augusto Brissos Leandro

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2017

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Imunoterapia do Cancro de Pulmão

Manuel Augusto Brissos Leandro

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Orientador: Doutor João Rocha, Professor

2017

RESUMO

O cancro de pulmão representa hoje o tipo de cancro com maior taxa de mortalidade. Os factores de risco estão preponderantemente envolvidos - 85% dos casos de cancro de pulmão primário acontecem em fumadores.

A distinção entre cancro de pulmão de células pequenas e cancro de pulmão de células não pequenas é crucial do ponto de vista clínico pois tem impacto desde o prognóstico do doente até ao tipo de terapêutica a utilizar.

O primeiro, células pequenas, responde bem a protocolos de radioterapia podendo ou não esta ser administrada em combinação com quimioterapia. É, no entanto, uma forma agressiva de cancro de pulmão, possui elevado e rápido grau de disseminação, com elevada probabilidade de relapso e, como consequência, um mau prognóstico.

No caso do cancro de pulmão de células não pequenas, apesar de menos sensível à radioterapia, possui um prognóstico menos mau, com menor grau de disseminação e, acima de tudo, um leque de opções terapêuticas consideravelmente mais amplo quando comparado com o cancro de pulmão de células pequenas.

Estas novas opções terapêuticas vão desde a terapêutica dirigida – possuindo selectividade parcial origina melhores perfis de tolerabilidade – que já evidencia como *standard of care* em populações específicas de doentes com cancro de pulmão de células não pequenas - até a imunoterapia.

A imunoterapia apresenta-se como uma nova solução terapêutica para casos de cancro de pulmão de células não pequenas, estando em estudo para o cancro de pulmão de células pequenas. Baseia-se na premissa do funcionamento do sistema imunitário, auxiliando-o a reconhecer e destruir as células tumorais. Muitas destas células têm a capacidade de evitar a acção do sistema imunitário de forma a poderem multiplicar-se e, posteriormente, disseminar-se para outras áreas do corpo.

Este é hoje o grande desafio da terapêutica oncológica. Definir e desenvolver novas soluções terapêuticas que possam providenciar os doentes oncológicos, neste caso com cancro de pulmão, com fármacos que lhes possibilitem uma maior sobrevida e, acima de tudo, uma melhor qualidade de vida.

Palavras-chave: Imunoterapia; Anticorpo; Monoclonal; Sobrevida.

ABSTRACT

Lung cancer represents today the deadliest type of cancer. Risk factors are heavily involved - 85% of primary lung cancer cases occur in heavy-smokers.

The distinction between small cell lung cancer and non-small cell lung cancer is crucial since it impacts the patient's prognosis as well as the type of therapy to be used.

The first, small cell lung cancer, responds well to radiotherapy protocols which may or may not be given in combination with chemotherapy. It is however an aggressive form of lung cancer having a high and rapid degree of dissemination, with high probability of relapse presenting a very poor prognosis.

In the case of non-small cell lung cancer, although being less sensitive to radiotherapy, it presents a better prognosis, less dissemination, and above all, a wide range of therapeutic options when compared to small cell lung cancer.

These new therapeutic options range from targeted therapy - having partial selectivity yields better tolerability profiles - which already represents the standard of care in specific populations with non-small cell lung cancer, to immunotherapy.

Immunotherapy is presented as a novel therapeutic solution for non-small cell lung cancer and it is being studied for small cell lung cancer. It is based on the functioning foundation of the immune system as it helps it to recognize and destroy cancerous cells. Many of these cells can bypass the immune system so they can multiply and then spread to other areas of the body.

This question represents today a great challenge for cancer medicine, defining and developing new therapeutic solutions that can provide cancer patients, in this case, lung cancer patients, with drugs that allow them to have a longer survival rate and, above all, a better quality of life.

Keywords: Immunotherapy; Antibody; Monoclonal; Survival rate

ÍNDICE:

RESUMO	6
ABSTRACT.....	7
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	11
ÍNDICE DE TABELAS.....	12
LISTA DE ABREVIATURAS.....	13
1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJECTIVOS	16
3. MATERIAIS E MÉTODOS	17
4. CANCRO DE PULMÃO	18
4.1. EPIDEMIOLOGIA	18
4.2. FACTORES DE RISCO	19
4.3. PATOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO DO CANCRO DE PULMÃO	20
4.3.1. CANCRO DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS	20
4.3.1.1. CARCINOMAS DE CÉLULAS ESCAMOSAS	21
4.3.1.2. CARCINOMAS DE CÉLULAS GRANDES	21
4.3.1.3. ADENOCARCINOMAS	21
4.3.2. CANCRO DE PULMÃO DE CÉLULAS PEQUENAS	21
4.4. EVOLUÇÃO/ESTADIAMENTO	22
4.4.1. <i>NSCLC</i>	22
4.4.2. <i>SCLC</i>	23
4.5. PROGNÓSTICOS.....	24

5. TERAPÊUTICA	25
5.1.1. RADIOTERAPIA	25
5.1.2. QUIMIOTERAPIA	26
5.1.2.1. AGENTES QUIMIOTERAPÊUTICOS	27
5.1.3. TERAPÊUTICA DIRIGIDA	30
5.1.3.1. TIPOS DE TERAPÊUTICA DIRIGIDA	31
5.1.3.1.1. ANTICORPOS MONOCLONAIS	31
5.1.3.1.2. PEQUENAS MOLÉCULAS	32
5.1.3.1.2.1. <i>NSCLC</i>	33
5.1.3.1.2.1.1. INIBIDORES DO VEGF	34
5.1.3.1.2.1.2. INIBIDORES DO EGFR	35
5.1.3.1.2.1.3. INIBIDORES ALK	36
5.1.3.1.2.1.4. INIBIDORES BRAF	37
6. IMUNOTERAPIA.....	38
6.1. TIPOS DE IMUNOTERAPIA	39
6.1.1. VACINAS	40
6.1.2. TERAPÊUTICA COM LINFÓCITOS-T ADOPTIVOS	41
6.1.3. INIBIDORES DO CHECKPOINT IMUNOLÓGICO.....	42
6.1.3.1. <i>NSCLC</i>	43
6.1.3.1.1. NIVOLUMAB - OPDIVO®	46
6.1.3.1.2. PEMBROLIZUMAB - KEYTRUDA®	46
6.1.3.1.3. ATEZOLIZUMAB - TECENTRIQ®	46
6.2. <i>SCLC</i>	47
7. DISCUSSÃO	50
8. CONCLUSÃO	53

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	54
-------------------------------------	----

ÍNDICE DE FIGURAS:

GRÁFICO 1: Distribuição da Mortalidade no Cancro de Pulmão por região em ambos os sexos.	16
FIGURA 1: Estadiamento <i>NSCLC</i>	20
FIGURA 2: Diferentes mecanismos de ação de anticorpos monoclonais em imunoterapia ..	29
FIGURA 3: Mecanismo de acção do Bevacizumab	31
FIGURA 4: Mecanismo de acção dos TKI EGFR	32
FIGURA 5: Processo Imunoterapêutico recorrendo a linfócitos-T adoptivos	39
FIGURA 6: Mecanismo de acção de um inibidor PD-1 / PD-L1	40
FIGURA 7: Mecanismo de acção dos inibidores do checkpoint imunológico	42

ÍNDICE DE TABELAS:

TABELA 1: Mortalidade do Cancro de Pulmão em 2012	16
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS:

NSCLC – Non-small cell lung cancer. Cancro de pulmão de células não pequenas.

SCLC - Small cell lung cancer. Cancro de Pulmão de células pequenas.

DNA - ADN, Ácido desoxirribonucleico

TKI - Tyrosine Kinase Inhibitor. Inibidor da tirosina cinase.

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor. Factor de crescimento do endotélio vascular

EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor. Receptor do factor de crescimento epidérmico.

ALK – Anaplastic Lymphoma Kinase. Cinase do linfoma anaplásico

HPV – Human Papiloma Vírus. Vírus do papilloma humano.

PD-1 – Proteína de morte celular programada 1

PD L-1 - Ligando de morte programada 1

1. INTRODUÇÃO

O cancro do pulmão é um tipo de tumor maligno caracterizado por um crescimento descontrolado das células dos tecidos do pulmão. (1) Este crescimento descontrolado pode ainda alastrar para além do pulmão através de metástases - processo que envolve a propagação do tumor maligno a outras áreas do corpo para além do local de onde é originário. (2-4)

Conforme o local de origem, o tumor maligno poderá ser classificado como primário, se o seu desenvolvimento começou nos pulmões, ou secundário, se tem origem noutra localização e posteriormente afecta os pulmões.

Correspondendo a um cancro de pulmão primário este pode ainda ser classificado quanto ao tipo de célula de onde é originário.

Como sintomatologia principal apresenta tosse (muitas vezes com sangue envolvido, excretado durante o reflexo), dificuldade em respirar, dores torácicas e perda de peso.

É um tipo de cancro onde os fatores de risco têm um impacto preponderante, sendo que cerca de 85% dos casos primários acontecem em fumadores. (2-4,6)

Tem sido a principal causa de morte em casos de cancro há várias décadas representando uma em cada 5 mortes causadas por cancro. (3,5) Este número (1/5) é superior ao número de mortes causados pelos cancros da mama, colo-rectal e próstata, combinados. (2,3)

As soluções terapêuticas disponíveis vão desde a Quimioterapia e Radioterapia, Terapêutica dirigida, intervenções cirúrgicas bem como a prestação de cuidados paliativos. Diferem conforme o tipo de cancro, o estadio da doença, a existência ou não de metástases e o *status* de *performance* do doente. (32)

Sendo a Radioterapia utilizada em casos onde a doença ainda não se encontra disseminada (22), a Quimioterapia mantém-se ainda como *standard of care* em casos de estadio avançado, quer em *NSCLC* (39) como em *SCLC* (72,73) onde possui ainda uma maior relevância devido à menor quantidade de soluções terapêuticas para este tipo e cancro de pulmão.

Para casos de *NSCLC* existem, também, soluções terapêuticas dirigidas que, com elas, trouxeram uma considerável diminuição de efeitos secundários devido à sua selectividade parcial para com as células tumorais. (36)

Estas soluções terapêuticas têm mecanismos de acção característicos actuando em proteínas específicas (33), relacionada com os processos de multiplicação e crescimento celular, representando uma nova terapêutica *standard* para casos específicos de *NSCLC*. (42)

Surgem também soluções inovadoras para o tratamento do cancro de pulmão que representam o foco desta monografia – Imunoterapia.

De uma forma muito breve, quando falamos de Imunoterapia falamos de um tipo de solução terapêutica cujo mecanismo de acção levará ao estímulo do nosso próprio sistema imunitário para que este seja capaz de se defender contra um agente estranho ao organismo (49,50)

Existem vários tipos de terapêuticas imunológicas, desde o uso de anticorpos monoclonais, que possuem como alvo receptores específicos do processo imunitário, a terapêutica com linfócitos-T adotivos ou mesmo vacinas anticancerígenas (50)

Dentro dos anticorpos monoclonais, anteriormente mencionados, três encontram-se já disponíveis no mercado, todos recentemente aprovados como terapêuticas de primeira ou segunda linha para casos de *NSCLC* (65-69) sendo que ensaios clínicos, já realizados, revelaram bons resultados no aumento da taxa de sobrevivência a 5 anos representando assim uma nova opção para o tratamento de doentes com *NSCLC* em estadio avançado. (63,64)

Para doentes com *SCLC* não estão ainda disponíveis soluções inovadoras como a terapêutica dirigida, ou, a já referida imunoterapia representado a Quimioterapia a terapêutica *standard*, com ou sem recurso à combinação com radioterapia, num estadio limitado. (72,73)

Este cenário pode, no entanto, estar a mudar favoravelmente sendo que vários ensaios clínicos recorrendo ao uso de fármacos imunoterapêuticos revelaram bons resultados quer em monoterapia quer em terapêutica combinada. (74-77)

2. **OBJETIVOS**

Com esta monografia pretende-se:

- Introduzir o tema do cancro do pulmão bem como vários aspetos afetos ao mesmo.
- Abordar temas ligados ao cancro do pulmão tal como a sua Epidemiologia e Patogénese.
- Referir, de uma forma generalizada, as opções terapêuticas usadas em casos de cancro de pulmão
- Abordar os tipos de terapêutica dirigida disponíveis para o cancro de pulmão
- Dar a conhecer os vários tipos de Imunoterapia utilizados na terapêutica de cancro de pulmão.
- Destacar a Imunoterapia como uma solução terapêutica a ter em conta no cancro de pulmão
- Evidenciar o melhoramento do prognóstico do doente com a existência deste novo arsenal terapêutico.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

A elaboração desta monografia foi conseguida com base na procura e pesquisa de informação em sociedades clínicas de oncologia como a American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Cancer Society, o National Cancer Institute e a European Society for Medical Oncology (ESMO).

Foram também utilizados como referência vários artigos científicos alusivos aos diversos temas abordados nesta monografia tendo com base o New England Journal Of Medicine, bem como a revista científica The Lancet e outras referências na área da Oncologia.

4. CANCRO DE PULMÃO

4.1. EPIDEMIOLOGIA

Com o passar o tempo o cancro de pulmão deixou de ser uma doença rara, transformando-se no tipo de cancro com maior grau de mortalidade a nível mundial em homens, bem como em mulheres, em algumas partes do mundo.

Em 2012, cerca de 1,6 milhões de pessoas pereceram devido ao cancro de pulmão. A maior parte dos casos é reportada de países menos desenvolvidos. Esta diferença entre locais do globo é ainda mais marcada no caso dos homens.

Tabela 1- Mortalidade do Cancro de Pulmão em 2012. Didkowska Joanna, Wojciechowska Urszula, Mańczuk Marta, Lobaszewski Jakub Lung. Cancer Epidemiology: contemporary and future challenges

Region	Males				Females			
	Number	Crude rate	ASR (W)	%	Number	Crude rate	ASR (W)	%
World	1,098,702	30.9	30.0	100	491,223	14.0	11.1	100
More developed regions	416,711	68.8	36.8	38	209,859	32.8	14.3	43
Less developed regions	681,991	23.1	27.2	62	281,364	9.8	9.8	57
Africa region	10,522	2.4	5.0	1	5,586	1.3	2.3	1
Americas region	149,462	31.7	25.9	14	112,852	23.4	15.9	23
East Mediterranean region	22,759	7.1	11.3	2	6,218	2.0	2.9	1
Europe region	283,324	64.8	40.3	26	104,879	22.5	11.3	21
South-East Asia region	104,264	11.0	14.2	9	41,952	4.6	5.2	9
Western Pacific region	528,212	55.9	43.3	48	219,708	24.5	15.4	45
Europe	254,706	71.2	39.8	100	99,142	25.8	11.8	100
Central and Eastern Europe	95,692	69.5	47.6	38	26,299	16.9	8.3	27
Northern Europe	29,606	60.0	29.7	12	22,865	44.9	19.1	23
Southern Europe	61,345	79.2	39.1	24	18,288	22.8	10.0	18
Western Europe	68,063	73.2	35.2	27	31,690	32.7	14.8	32
European Union (EU-28)	185,589	74.7	37.7	73	82,111	31.7	14.1	83

A relação causal entre o tabaco e o cancro de pulmão, já devidamente evidenciada e provada, continua a ser o fator de risco mais preponderante sendo que se pode observar um aumento do consumo de tabaco seguido de um aumento dos casos de cancro de pulmão bem como da sua mortalidade.

Devido ao aumento da epidemia do tabaco, e apesar dos avanços terapêuticos, a tendência, quer a nível da incidência quer da mortalidade do cancro de pulmão é de aumentar.

É também necessário ter em conta a idade dos indivíduos já que, no caso do cancro de pulmão, a ocorrência do mesmo é bastante raro, em qualquer um dos sexos, em idades iguais ou inferiores a 44 anos. A incidência deste tipo de cancro aumenta com a idade tendo o seu pico em doentes com idade igual ou superior a 75 anos, independentemente da região do globo. (8)

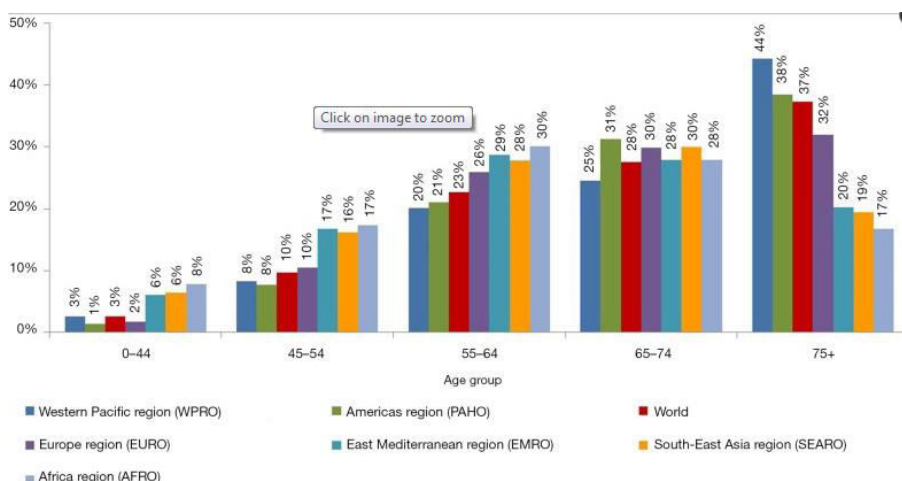


Gráfico 1 - Distribuição da Mortalidade no Cancro de Pulmão por região em ambos os sexos, Didkowska Joanna, Wojciechowska Urszula, Mańczuk Marta, Lobaszewski Jakub Lung. Cancer Epidemiology: contemporary and future challenges worldwide

4.2. FATORES DE RISCO & FATORES GENÉTICOS

Os factores de riscos estão, tal como já referido, presentes de forma preponderante no cancro do pulmão.

Destacam-se dois - o fumo do tabaco e a idade do doente.

No caso de ser fumador, como já referido, é um factor de risco que corresponde a 85% dos casos de cancro de pulmão primário. (4-6)

No que toca á idade, é raro o caso de doentes com cancro de pulmão com idades iguais a inferiores a 44 anos sendo que o pico da mortalidade acontece em doentes com 75 ou mais anos. (8)

Acrescenta-se a exposição a metais pesados ou a outros agentes com conhecida acção carcinogénica. (9)

Os fatores genéticos afetam, também, a predisposição para o desenvolvimento de cancro de pulmão sendo que, cerca de 8% dos casos pensam-se ser devidos a fatores hereditários. (6)

Sabe-se também que o polimorfismo dos cromossomas 5,6 e 15 potencia um aumento do risco de contrair este tipo de cancro. (10,18)

4.3. **PATOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO DO CANCRO DE PULMÃO**

A designação de cancro de pulmão é dada a um grupo de crescimentos neoplásicos que surgem no tecido pulmonar. Existem diversas formas de classificar o cancro de pulmão sendo que serão usadas aquelas com maior interesse e/ou relevância clínica.

Primariamente e, com foco no interesse do doente, o cancro de pulmão pode ser classificado, como maligno ou benigno, conforme a potencialidade de invadir outros tecidos sob a forma de metástases sendo classificado como maligno um crescimento neoplásico com potencialidade de invasão de outros tecidos.

Dentro do cancro de pulmão maligno este pode ser classificado conforme a forma como se dá o seu aparecimento no pulmão. Se o crescimento neoplásico começa no pulmão então estamos na presença de um cancro de pulmão primário. Se por outro lado o tumor surge no pulmão como resultado de um processo metastático a partir do local onde surgiu estamos na presença de um cancro de pulmão secundário.

Considerando agora um cancro de pulmão primário podemos subdividi-lo em cancro de pulmão de células pequenas, *SCLC*, ou de células não pequenas, *NSCLC*. (7,29)

4.3.1. **CANCRO DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS**

O cancro de pulmão de células não pequenas, *NSCLC*, representa qualquer tipo de cancro pulmonar, epitelial, que não de células pequenas, *SCLC*.

Pode ser subdividido de várias formas conforme a sua histologia. Serão consideradas para esta monografia, pela maior probabilidade de ocorrência assim como maior relevância clínica e terapêutica, os carcinomas de células escamosas, os carcinomas de células grandes e os adenocarcinomas. Esta classificação histológica está relacionada com o seu local de origem sendo que os carcinomas de células escamosas surgem perto de um brônquio central ao contrário dos adenocarcinomas que, por norma, surgem em tecido pulmonar periférico. (11) Como classe, um *NSCLC* é pouco sensível à Radioterapia e à Quimioterapia quando comparado a um *SCLC*. (29)

4.3.1.1. **CARCINOMAS DE CÉLULAS ESCAMOSAS**

Os carcinomas de células escamosas representam cerca de 25 a 30% dos casos de cancro de pulmão. O crescimento neoplásico acontece em células escamosas jovens que formam o tecido celular das vias respiratórias. Os carcinomas de células escamosas estão fortemente ligados ao fumo do tabaco como factor de risco e tendem a ser encontrados na parte central do Pulmão junto a uma via respiratória principal. (12)

4.3.1.2. **CARCINOMAS DE CÉLULAS GRANDES**

Este subtipo histológico de cancro de pulmão, ao contrário dos carcinomas de células escamosas e dos adenocarcinomas (que tendem a surgir num local específico do pulmão) pode ocorrer em qualquer zona do Pulmão. É um subtipo histológico com tendência para um desenvolvimento acelerado revelando desta forma um mau prognóstico terapêutico. (12)

4.3.1.3. **ADENOCARCINOMAS**

Representando cerca de 40% dos casos de cancro de pulmão os adenocarcinomas têm por norma a sua origem em células produtoras de muco ainda jovens. É o tipo de cancro de pulmão mais comum em não-fumadores sendo também aquele que com maior ocorrência em indivíduos mais jovens.

Este crescimento neoplásico tende a ocorrer em zonas pulmonares periféricas e, devido a um crescimento e desenvolvimento mais lento que outros tipos histológicos de cancro de pulmão, tende a ser diagnosticado antes do processo de metástase. (12)

4.3.2. **CANCRO DE PULMÃO DE CÉLULAS PEQUENAS**

Seguindo a linha orientadora desta monografia considera-se o cancro de pulmão de células pequenas o segundo tipo de cancro de pulmão.

É uma forma de cancro de pulmão mais agressiva que o *NSCLC* pois, apesar de apresentar uma melhor resposta para com os protocolos de Radioterapia e Quimioterapia comparativamente a um *NSCLC*, possui uma maior tendência para disseminar aumentando desta forma a possibilidade de, ao momento do diagnóstico, se encontrar já em estadió avançado.

Pode, do ponto de vista histológico, ser subdividido em Carcinoma de células pequenas ou Carcinoma de células pequenas combinadas. (13,14)

4.4. EVOLUÇÃO/ESTADIAMENTO

A evolução ou, no caso desta patologia, o estadiamento (progresso em estádios) é a forma como se caracteriza a avançar da doença. O estadio em que o cancro de pulmão se encontra é fundamental para, após diagnóstico, o planejar o protocolo terapêutico.

O estadiamento do cancro de pulmão difere, também, conforme o tipo de neoplasia.

4.4.1. NSCLC

No caso de um cancro de pulmão de células não pequenas, *NSCLC*, são apresentados diversos estádios conforme a dimensão do tumor e a existência ou não de metástases.

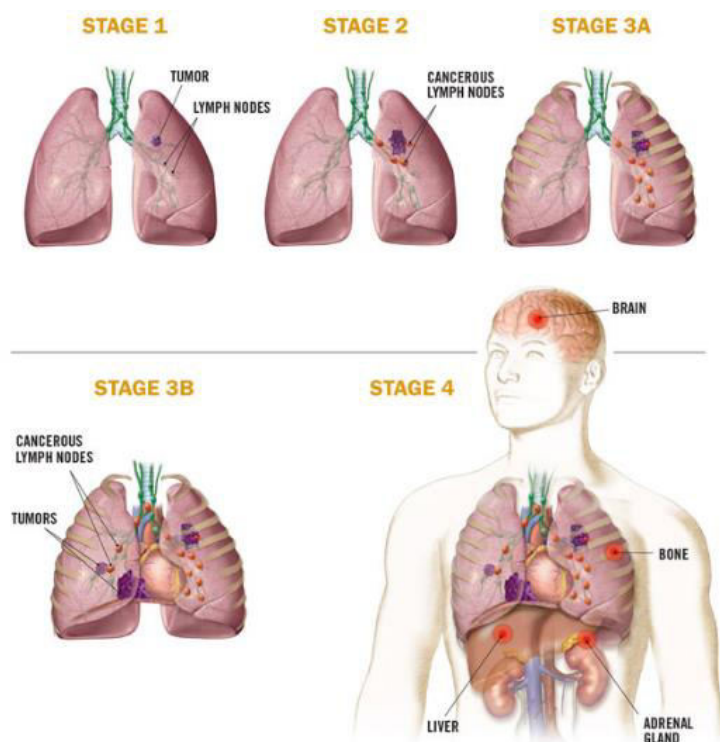


Figura 1 - Estadiamento NSCLC. Moore, Erin. Cure Today. Medical Illustration: Non-Small Cell Lung Cancer

- Estadio 1: O crescimento neoplásico pequeno (3-5cm diâmetro) e ainda não ocorreu disseminação para os nódulos linfáticos.
- Estadio 2: O tumor é ligeiramente maior (7cm diâmetro) e pode, ou não, já se encontrar nos nódulos linfáticos mais próximos.
- Estadio 3: Também denominado como avançado, localizado. O tumor encontra-se presente no tecido pulmonar e nos nódulos linfáticos ainda que de uma forma localizada. Este estadio pode ser dividido em 3A e 3B
 - 3A: O tumor encontra-se em nódulos linfáticos apenas do lado (direito ou esquerdo) onde começou o seu crescimento.
 - 3B: O tumor disseminou para nódulos linfáticos para além do lado onde começou o seu crescimento e/ou encontrando-se também localizado acima da zona da clavícula.
- Estadio 4: Estadio avançado. Ocorreu processo de metástase e o tumor encontra-se agora disseminado em vários locais do corpo. (15,16)

4.4.2. SCLC

Para pressupostos terapêuticos o *SCLC* é classificado, quando ao estadiamento em estadio limitado ou avançado. Esta determinação é particularmente útil para a escolha do protocolo terapêutico.

No caso de estarmos perante um estadio limitado poderá optar-se por um regime terapêutico mais agressivo, Radioterapia e Quimioterapia combinada, de forma a tentar um tratamento definitivo.

No caso de estarmos perante *SCLC* em estadio avançado um regime apenas Quimioterapêutico será a hipótese mais provável.

- Estadio Limitado: Neste caso o cancro está presente apenas num dos lados do tórax podendo desta forma ser tratado com um único campo de radioterapia. O estadio limitado inclui crescimentos neoplásicos que estejam apenas presentes no pulmão ou também nos nódulos linfáticos desde que do mesmo lado do tórax.
- Estadio Avançado: Um estadio avançado descreve um crescimento neoplásico que se espalhou para além do pulmão podendo estar, ao momento do diagnóstico, localizado já em diversas zonas do corpo incluindo nódulos linfáticos ou medula óssea. (17,34)

4.5. PROGNÓSTICO / TAXA DE SOBREVIVÊNCIA

No caso de indivíduos com *NSCLC* o prognóstico relacionado com a evolução da doença está ligado a factores como a presença de sintomas pulmonares, tamanho do tumor, presença ou não de células escamosas, grau de metastização, bem como a metastização para múltiplos nódulos linfáticos e invasão vascular. No caso de doentes com uma situação clínica inoperável o prognóstico é por norma mais grave em casos onde há baixo *status* de *performance* e perda de peso de 10% ou mais da massa corporal. (11)

No que toca a casos de *SCLC* o prognóstico está intimamente relacionado com o *status* de *performance* do doente, o estadio da patologia, o género e o possível comprometimento do Sistema Nervoso Central ou Fígado no momento do diagnóstico. (13)

A taxa de sobrevivência, ou taxa de sobrevivência a 5 anos, representa a % de doentes com uma determinada doença, neste caso cancro do pulmão, que estão vivos cinco anos após o diagnóstico. (19)

Esta taxa de sobrevivência é afectada por diversos factores. Tipo de cancro, *NSCLC* ou *SCLC*, condição física, tratamento e estadio da doença aquando do diagnóstico. (1,31)

Quando diagnosticado em estadio inicial, a taxa de sobrevivência é de cerca de 55% diminuindo para aproximadamente 28% em estadio avançado mas circunscrito ao pulmão. (1-4)

Em casos de estadio avançado e já ocorrido o processo de metástase a taxa de sobrevivência é de cerca de 4%. (1-4)

Toda esta informação é tratada estatisticamente sendo que o verdadeiro prognóstico irá ser interindividual. (19)

5. TERAPÊUTICA

No que toca ao tratamento este difere conforme o tipo de cancro de pulmão, *SCLC* ou *NSCLC*, o estadio da doença, a existência ou não de metástases e o *status* de *performance* do doente. (11)

Os tratamentos para o cancro de pulmão vão desde a Quimioterapia e Radioterapia, Terapêutica dirigida, intervenções cirúrgicas bem como a prestação de cuidados paliativos.

5.1.1. RADIOTERAPIA

A radioterapia é um tipo de terapia baseada no recurso a radiação ionizante e aplicada com recurso a um acelerador linear.

O seu uso é baseado no efeito da radiação ionizante sobre as células tumorais, lesando o DNA das células causando a sua morte como consequência.

De forma a tentar minimizar o dano causado às células não malignas, o tratamento é administrado sob a forma de raios ionizantes focados no local alvo e aplicados a partir de diferentes fontes de radiação de forma a tentar aplicar de forma mais restrita possível a radiação no local do tumor.

Este tipo de terapêutica é usado com o intuito de curar ou (no caso do tumor ainda se encontrar localizado numa área restrita do corpo) como adjuvante de tratamento (possui efeito sinérgico em conjunto com Agentes Quimioterapêuticos). Pode ainda ser usada como cuidado paliativo de forma a minorar os sintomas. (20)

O sucesso da radioterapia está dependente de vários factores envolvendo a doença oncológica nomeadamente a radiosensibilidade, ou não, do tumor existente, sendo que, células tumorais com elevada radiosensibilidade são eliminadas facilmente com baixas doses da radiação. (20)

Outro factor crítico para que o recurso a Radioterapia seja bem-sucedida é a localização do tumor ou a sua “curabilidade” se administrada radiação. Esta “curabilidade” está relacionada com o facto de que, um tumor radiosensível localizado pode ser eliminado com recurso a radioterapia sendo que no caso de o mesmo se encontrar já disseminado o recurso à radioterapia já não terá eficácia dada a impossibilidade de administrar radiação ionizante à totalidade do corpo. (22)

5.1.2. QUIMIOTERAPIA

A designação de Quimioterapia aplica-se, de uma forma generalizada, a toda a terapêutica que envolva o uso de um mais fármacos – químicos. No entanto, e no caso específico da terapêutica oncológica, a Quimioterapia representa o uso de um ou mais agentes quimioterapêuticos (na grande maioria dos casos combinações terapêuticas) de forma a tratar, neste caso usada com intuito curativo, ou para reduzir sintomas bem como aumentar a esperança de vida de um doente sendo neste caso usada como cuidado paliativo (Quimioterapia Paliativa). (23)

Uma das grandes diferenças entre a Quimioterapia e a Radioterapia é que a primeira, ao contrário da Radioterapia, actua em todo corpo e não só numa zona localizada, podendo desta forma representar uma opção terapêutica em casos de existência de metástases onde o tumor se espalhou para além do seu foco primário. (21)

De uma forma generalizada, os agentes quimioterapêuticos actuam no ciclo celular, impedindo a proliferação das células. As células cancerígenas tendem a ter um processo de multiplicação celular mais célere que as células não cancerígenas, o que as torna num alvo por excelência para os agentes quimioterapêuticos.

Com tudo, os agentes quimioterapêuticos não distinguem entre célula cancerígena e não cancerígena o que implica que, a cada tratamento, é importante tentar atingir um equilíbrio no que toca a morte celular entre células cancerígenas (de forma a tentar tratar a doença oncológica) e não cancerígenas (de forma a tentar minorar os efeitos secundários). (22,23)

5.1.2.1. AGENTES QUIMIOTERAPÊUTICOS

Os agentes quimioterapêuticos podem ser classificados quanto ao seu mecanismo de acção, a partir do qual podemos fazer a seguinte divisão:

- **Agentes Alquilantes**

- Devido à sua rápida proliferação celular as células cancerígenas são mais sensíveis ao dano causado ao seu DNA.

Os agentes alquilantes actuam sobre o DNA celular, transferindo um grupo alquilo para as bases do DNA, lesando-o, ao causar alterações no emparelhamento de bases e quebra da hélice do DNA. Como consequência, previnem o processo de reprodução celular

Devido ao seu mecanismo de acção podem lesar o processo hematopoiético, podendo levar a leucemia. Os danos hematopoiéticos são dose-dependente.

- Os agentes alquilantes podem ser divididos em alquilantes propriamente ditos (cujo mecanismo de acção passa pela introdução do grupo alquilo na molécula da DNA – Mostardas, Nitrosureias e Alquilsulfonatos) ou agentes análogos alquilantes (provocam dano na estrutura do DNA sem a introdução do grupo alquilo – Compostos de Platina) (24,25)

- **Antimetabolitos**

- Os agentes antimetabolitos podem ser classificados como, análogos pirimidínicos (5-FU, Gemcitabina) análogos purínicos (6-MP, Fludarabina) ou antagonistas do folato (Metotrexato).

No caso dos análogos das bases azotadas estes inserem-se no local da base azotada correspondente impedindo assim a síntese de DNA e consequente replicação celular.

No caso dos antagonistas do folato como o Metotrexato, este inibe a enzima tetraidrofolato desidrogenase prevenindo a formação de tetraidrofolato, necessário para a síntese de timidilato, componente essencial do DNA. (26,27)

- **Antibióticos Antitumorais**

- Estes antibióticos actuam de forma distinta dos antibióticos ditos clássicos sendo que o seu alvo não são agentes patogénicos mas sim o DNA da célula.
- Estes fármacos actuam sob as enzimas responsáveis pelo mecanismo de replicação de DNA, impedindo desta forma a progressão do ciclo celular e consequente multiplicação celular. Possuem como grave efeito secundário uma elevada cardiotoxicidade o que limita o uso destes agentes. (24)

- **Inibidores da Topoisomerase – Inibidores da Topoisomerase I e II**

- Tal como o nome indica, estes agentes inibem a acção da enzima Topoisomerase sendo identificados de acordo com a enzima que inibem., Topoisomerase I (Irinotecano) ou II (Etoposido).
- A Topoisomerase I hidrolisa uma cadeia de DNA de cada vez, enquanto que a II hidrolisa duas cadeias de cada vez. Removem, ou induzem o superenrolamento da cadeia cortando-a em locais estratégicos. Esta acção é essencial para o processo de replicação de DNA sendo que a sua inibição vai interferir com a multiplicação celular impedindo assim o crescimento neoplásico. (24)

- **Agentes Antimitóticos**

- Os agentes Antimitóticos actuam durante o processo de divisão celular levando à morte celular. Durante o processo de divisão celular, os agentes antimitóticos ligam-se à tubulina, uma proteína essencial para o processo de divisão celular que compõe a estrutura dos microtúbulos, impedindo a formação dos mesmos. Sendo que os microtúbulos são essenciais para a divisão celular, a inexistência dos mesmos inibe este processo. (24,28)

- **Corticosteróides**

- Além de usados no tratamento de doenças inflamatórias, os Corticosteróides são também usados no tratamento de doenças oncológicas quer como agente terapêutico propriamente dito quer como adjuvante durante o uso de outros agentes quimioterapêuticos de forma a minorar a ocorrência de náuseas e vômitos entre outros efeitos secundários característicos destes agentes. (24). Poderão também ser usados de forma preventiva para evitar a ocorrência de reacções alérgicas (24), bem como adjuvantes em cuidados paliativos de forma a minorar a dor bem como a caquexia oncológica. (29)

- **Outros tipos de Agentes Quimioterapêuticos**

- Terapêutica Hormonal

- Este tipo de agentes antitumorais actua de forma distinta sendo apenas aplicáveis a tumores que crescem em resposta a determinadas hormonas. Actuam de forma a bloquear a resposta das células tumorais a estas hormonas ou levam à cessação da produção destas hormonas pelo organismo reduzindo a velocidade de desenvolvimento do crescimento neoplásico como consequência de menores concentrações hormonais. (24, 30)

- Agentes diferenciadores

- Com um mecanismo de acção característico levando a que as células tumorais madurem em células não tumorais parando assim o crescimento tumoral. (24)

5.1.3. TERAPÊUTICA DIRIGIDA

A terapêutica dirigida, consiste no uso de agentes terapêuticos especificamente formulados de forma a atingirem, de forma parcialmente selectiva, um determinado mecanismo molecular responsável, de forma directa ou indirecta, pelo crescimento tumoral. (36). Esta selectividade relativa tem como principal vantagem uma diminuição dos efeitos secundários comparando com a terapêutica convencional.

Este tipo de terapêutica tem mecanismos de acção característicos, podendo actuar de várias formas, antagonizando o crescimento tumoral. (33)

Alguns tipos de terapêutica dirigida actuam no processo de síntese proteica impedindo desta forma o crescimento das células ajudando a retardar o desenvolvimento tumoral.

Outro mecanismo a partir de qual alguns fármacos que constituem as soluções presentes actuam é ao limitar o crescimento do endotélio vascular. As células tumorais precisam de suprimento sanguíneo e, ao suprimir esse fornecimento sanguíneo o crescimento da célula tumoral é limitado.

Algumas moléculas utilizadas na terapêutica dirigida, como é o caso dos anticorpos monoclonais (Ac. Monoclonais) podem ser conjugadas com toxinas, agentes quimioterapêuticos ou agentes radioterapêuticos de forma a, aquando do processo de ligação do anticorpo aos receptores da célula tumoral, a molécula conjugada com o Ac. monoclonal possa actuar sobre a célula tumoral levando à sua morte.

Noutro plano, e ao contrário das células saudáveis, as células tumorais conseguem evitar o decurso de envelhecimento celular e, como consequência, evitam o processo de morte celular. Alguns tipos de terapêutica dirigida actuam neste processo fazendo com que as células tumorais passem pelo processo de envelhecimento e consequente morte celular.

O processo de desenvolvimento tumoral, em alguns casos, necessita de hormonas específicas para acontecer, nestes casos, alguns fármacos utilizados na terapêutica dirigida, actuam de forma a, ou bloquear a produção destas hormonas ou evitar que as mesmas actuem sob a célula tumoral, bloqueando desta forma o procedimento de desenvolvimento tumoral. (35)

5.1.3.1. TIPOS DE TERAPÊUTICA DIRIGIDA

De uma forma generalizada a Terapêutica dirigida pode ser distinguida em anticorpos monoclonais ou pequenas moléculas.

A distinção é, de uma forma simplista, conseguida directamente pelo tamanho da molécula sendo que as pequenas moléculas possuem um tamanho pequeno o suficiente de forma a conseguirem penetrar no interior da célula onde posteriormente vão exercer o seu efeito terapêutico. (35)

No caso dos anticorpos monoclonais estes são demasiado grandes para penetrarem no interior da célula. Exercem o seu efeito terapêutico após se ligarem a receptores presentes na membrana celular da célula tumoral. (36)

5.1.3.1.1. ANTICORPOS MONOCLONAIS

A utilização de anticorpos monoclonais tem-se estabelecido como umas das estratégias terapêuticas de maior sucesso para doenças oncológicas quer em tumores sólidos como em tumores hematológicos.

Esta estratégia terapêutica baseia-se na capacidade destas moléculas se ligarem a receptores específicos, presentes na membrana celular das células tumorais, levando posteriormente a uma acção do sistema imunitário. (36)

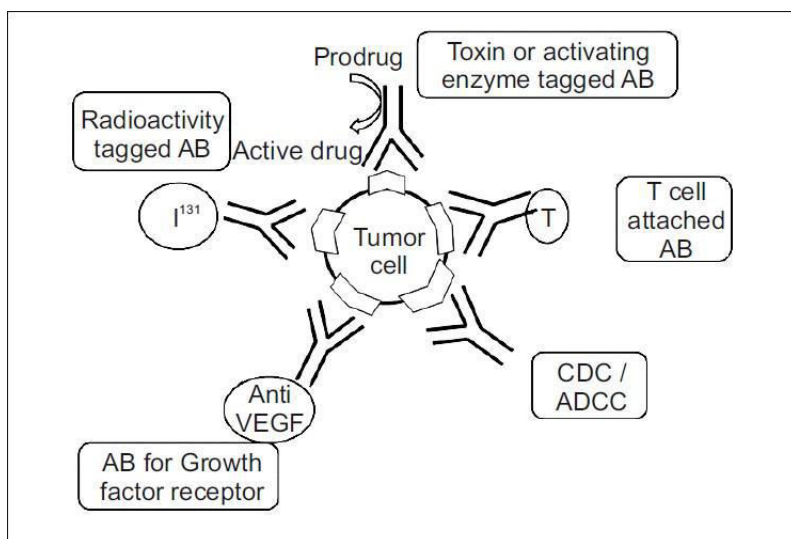


Figura 2 – Diferentes mecanismos de ação dos anticorpos monoclonais na terapêutica oncológica. Geresu MA. Jimma University. Immunotherapy against cancer: A comprehensive review. 2016. Citado a 6 de Agosto de 2017. Disponível online em: https://www.researchgate.net/publication/305687217_Immunotherapy_against_cancer_A_comprehensive_review

5.1.3.1.2. PEQUENAS MOLÉCULAS

Tal como anteriormente referido, a distinção entre anticorpo monoclonal e pequena molécula é conseguida com base no tamanho do fármaco e, consequentemente, se o mesmo consegue, ou não, penetrar no interior da célula.

No caso das pequenas moléculas estas conseguem introduzir-se na célula-alvo interferindo com a actividade enzimática do alvo terapêutico. (35)

Dentro do grupo das pequenas moléculas podemos destacar, com interesse a nível de imunoterapia do cancro de pulmão, os inibidores da tirosina kinase (TKI – Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib) e os inibidores da serina/treonina kinase (Dabrafenib, Trametinib). (37)

5.1.3.1.2.1. NSCLC

A escolha do tratamento para um *NSCLC* é, de uma forma geral, baseada no estadió ou extensão da doença, mas também na condição do doente bem como a função pulmonar. Conforme o estadió haverão diferentes protocolos a seguir. (38)

Em estádios iniciais o tratamento passa pela intervenção cirúrgica ou radioterapia em caso de rastreabilidade do tumor. Poderá ser usado como tratamento principal ou como adjuvante um protocolo quimioterapêutico.

Houve, no entanto, num passado recente, uma mudança no paradigma relativo ao tratamento deste tipo de cancro e a tudo o que está envolvido.

A sua classificação é agora posteriormente subdividida de forma histológica e relacionada com a origem da mutação se presente ou conhecida.

Toda a investigação feita neste sentido permite agora que estas mutações sejam inibidas com o recurso a terapia dirigida seja ela na forma de anticorpos monoclonais (mAb) ou sob a forma de pequenas moléculas inibidoras da tirosina kinase (TKI).

Apesar da Quimioterapia continuar a representar a terapêutica “*Gold Standard*” para casos de *NSCLC* de estadió avançados onde a origem da mutação não é conhecida, a terapêutica dirigida representa, cada vez mais, uma solução terapêutica que permite obter melhores resultados quer a nível terapêutico quer ao nível da qualidade de vida do doente. (39)

Foram descobertos alguns dos mecanismos celulares que levam ao crescimento e proliferação de *NSCLC* tendo, desta forma, sido desenvolvido fármacos que actuam em diversos mecanismos relacionados com o desenvolvimento e crescimento do tumor.

5.1.3.1.2.1.1. INIBIDORES DO VEGF

Para haver crescimento tumoral é necessário haver suprimento sanguíneo. O processo através do qual o tumor desenvolve novos vasos sanguíneos, de forma a receber o sangue que necessita, é denominado angiogénese, processo através do qual ocorre crescimento endotelial que leva à formação de novos vasos sanguíneos. Este acontecimento é mediado por uma proteína, o factor de crescimento do endotélio vascular, VEGF.

Com este mecanismo celular em vista foram desenvolvidos fármacos anti-angiogénese que inibem este factor de crescimento do endotélio vascular. (40) Dentro dos inibidores do VEGF utilizados como terapêutica em casos de *NSCLC* podemos listar o Bevacizumab (Avastin®) e o Ramucirumab (Cyramza®) (37)

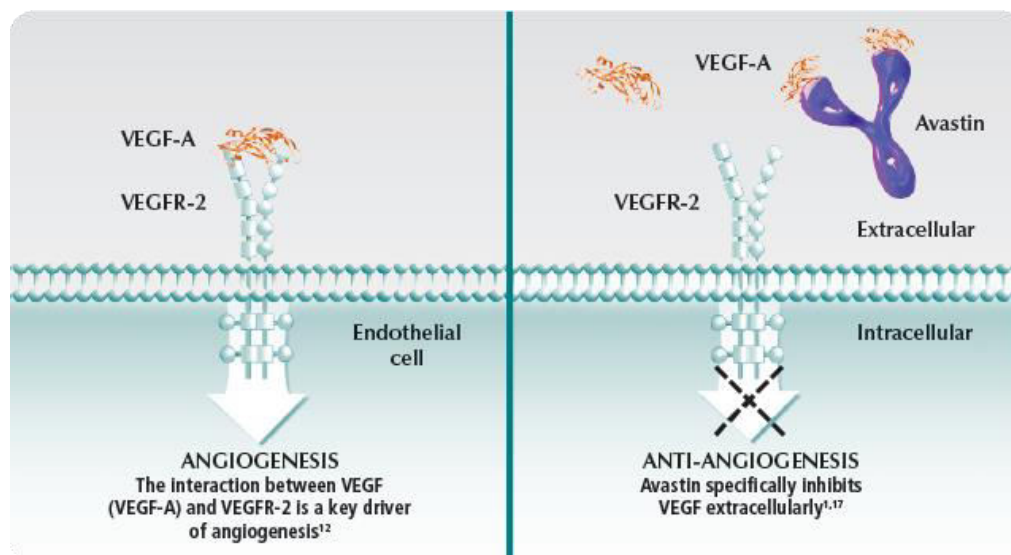


Figura 3 ■ Mecanismo de Acção do Bevacizumab. About Avastin: Proposed Mechanism of Action. Atualizado em 2016. Citado a 6 de Agosto de 2017. Disponível online em: <https://www.avastin-hep.com/about-avastin/proposed-moa.html>

5.1.3.1.2.1.2. INIBIDORES EGFR

O receptor do factor de crescimento epidérmico é uma proteína, localizada à superfície das células, relacionada com os processos de multiplicação e crescimento celular.

Em casos concretos de *NSCLC*, o tecido celular possui uma expressão bastante aumentada desta proteína levando a um crescimento acelerado e descontrolado do tumor. (29,36)

Os inibidores do EGFR estão divididos em pequenas moléculas, inibidoras da Tirosina Kinase, que actuam bloqueando o sinal potenciador de crescimento celular emitido pelo EGFR, ou, anticorpos monoclonais que interferem ao nível da ligação extracelular do ligando. (41)

Os inibidores TKI EGFR representam hoje o “*Standard of Care*” para doentes com *NSCLC* avançado, localizado ou metastizado, com mutações activadoras do receptor do factor de crescimento epidérmico (EGFR). (42)

Como inibidores do EGFR utilizados na terapêutica em casos de *NSCLC* estão aprovados os inibidores da tirosina Kinase, Erlotinib (Tarceva®), Afatinib (Giotrif®), Gefitinib (Iressa®), Osimertinib (Tagrisso®) e o anticorpo monoclonal Necitumumab (Portrazza®). (37,39)

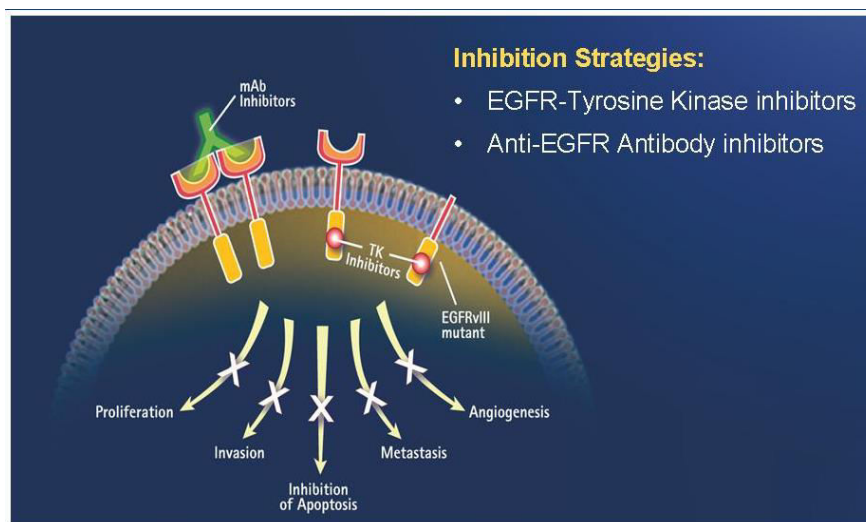


Figura 4 - Mecanismo de Acção dos Inibidores TKI EGFR. College of Arts and Sciences, Seton Hall University. Cancer Biology. Discussions of new developments and Updates. Lung Cancer drug for patients with resistant T790 EGFR mutation. Atualizado em 2015. Citado a 6 de Agosto de 2017. Disponível online em: <https://blogs.shu.edu/cancer/2015/07/08/lung-cancer-drug-for-patients-with-resistant-t790-mutation/>

5.1.3.1.2.1.3. INIBIDORES ALK

Tal como já referido anteriormente, os agentes farmacológicos que actuam sobre os produtos proteicos derivados de oncogenes têm revolucionado a terapêutica oncológica.

Estão descritas várias alterações a nível genético implicadas na transformação e crescimento tumoral existentes em casos de *NSCLC*.

Uma destas alterações é o rearranjo genético a nível da cinase do linfoma anaplásico (ALK) que resulta numa expressão irregular desta tirosina cinase levando a um crescimento acelerado e descontrolado destes tumores. Este rearranjo genético ocorre em cerca de 2 a 5% dos doentes com *NSCLC* com maior incidência em doentes com idade igual ou inferior a 50 anos, nunca ou ex-fumadores com histologia de adenocarcinoma. (42)

O fármaco inovador desta categoria, Crizotinib (Xalkori®) demonstrou-se ser particularmente efectivo em casos de *NSCLC* ALK+. Surgiram, no entanto, padrões de resistência ao fármaco, levando à progressão da doença na maioria dos doentes o fim de 12 meses.

Este novo padrão de resistência acelerou o processo de desenvolvimento de novas gerações de inibidores ALK para casos de *NSCLC* resistentes ao Crizotinib, demonstrando resultados promissores bem como bons perfis de tolerabilidade. (42,43)

Citam-se os fármacos, Ceritinib (Zykadia®), Alectinib (Alecensa®), Brigatinib (Alunbrig®) bem como o fármaco Entrectinib, ainda em desenvolvimento. (37,44)

5.1.3.1.2.1.4. INIBIDORES BRAF

O uso de inibidores com alvo em cinases proteicas activas, como é o caso dos já mencionados Inibidores EGFR e ALK tem demonstrado eficácia significativa no tratamento do cancro de pulmão, mais concretamente em casos de *NSCLC*. (45)

À medida que as técnicas de sequenciação tem evoluído, tem sido possível evidenciar a heterogeneidade molecular do *NSCLC* abrindo caminho para a descoberta de novas mutações oncogénicas. Neste campo, um dos mais promissores alvos terapêuticos é o proto-oncogene B-RAF, uma cinase proteica (serina/treonina).

Esta mutação, susceptível de observação em 2 a 4% dos doentes com *NSCLC*, pode levar a uma activação constitutiva desta proteína levando, consequentemente, à activação da cascata de sinalização celular desta cinase proteica. (46)

Com esta mutação como alvo, a FDA aprovou, a 22 de junho do presente ano (2017) a terapêutica combinada de dois inibidores BRAF, Dabrafenib (Tafinlar®) e Trametinib (Mekinist®) para o tratamento de doentes com *NSCLC* em estadio avançado, metastizado, com mutação BRAF V600E positiva. (47,48)

6. IMUNOTERAPIA

Para podermos compreender a terapêutica imunológica é necessário primeiro compreender o conceito de imunoterapia e qual o seu mecanismo terapêutico.

A imunoterapia, também denominada terapêutica biológica, é uma forma inovadora de tratamento, neste caso aplicado ao cancro de pulmão, através do qual o sistema imunitário é activado de forma a proteger o organismo das células cancerígenas da mesma forma que o faz contra outros agentes prejudiciais como acontece contra agentes infecciosos.

De uma forma resumida, o intuito da imunoterapia é criar um processo, auxiliando o sistema imunitário, levando a que os linfócitos reconheçam e destruam eficazmente as células tumorais. (49,50)

Existem vários tipos de terapêuticas imunológicas, que vão desde o uso de anticorpos monoclonais, à imunoterapia não específica, a terapêutica com recurso a vírus oncolíticos, a terapêutica com linfócitos-T adoptivos ou mesmo vacinas anticancerígenas (50) – Os tipos de imunoterapia relevantes para casos de cancro de pulmão serão posteriormente abordados e aprofundados.

Para melhor compreendermos a imunoterapia e, em especial a imunoterapia do cancro de pulmão é necessário abordar a definição de Cancro Imunogénico.

A imunogenicidade de um tumor traduz a capacidade de um tumor induzir resposta imune e, quanto maior a imunogenicidade de um tumor, maior a probabilidade do mesmo desencadear uma resposta imune. (51) O cancro de pulmão é um dos tipos de cancro mais imunogénicos o que representando uma elevada potencialidade para com este tipo de terapêutica. (52)

6.1. TIPOS DE IMUNOTERAPIA

Dentro dos já mencionados vários tipos de terapêuticas imunológicas destacam-se três com relevância, ou possível futura relevância, terapêutica para com o cancro de pulmão - os inibidores do checkpoint imunológico, as vacinas e a terapêutica com linfócitos-T- adotivos.

Os inibidores do checkpoint imunológico, sob a forma de anticorpos monoclonais (anteriormente expostos) serão detalhados posteriormente devido a um maior destaque terapêutico bem como por existirem já no mercado soluções disponíveis para casos de *NSCLC*.

6.1.1. VACINAS

Na grande maioria dos casos, quando estão envolvidas vacinas no arsenal terapêutico, a primeira ideia será a da vacina denominada “clássica”, preventiva, que, tal como a designação indica tem como objectivo prevenir determinada patologia. Estas vacinas actuam de forma a preparar o sistema imunitário para uma futura ameaça para que, quando e se esta surgir, o sistema imunitário seja capaz de identificar e destruir a ameaça.

Existem, também, vacinas preventivas para casos de cancro. Este é o caso da vacina anti-HPV com o intuito de prevenir o cancro do colo do útero.

As vacinas que irão ser abordadas não são preventivas. São vacinas com o intuito de curar um cancro existente ao estimularem o sistema imunitário para o fazer. O mecanismo de acção é, no entanto, semelhante ao das vacinas ditas “clássicas”. Estas vacinas são constituídas por células, fragmentos celulares ou antigénio puros que irão estimular o sistema imunitário a reconhecer e posteriormente eliminar as células cancerígenas. (53)

Neste momento existe apenas uma vacina aprovada para o tratamento de um tipo de cancro. Sipuleucel-T (Provenge®) – aprovada para o tratamento de cancro da próstata metastizado. (54).

Para casos de cancro de pulmão estão a ser sujeitas a ensaios clínicos vacinas que possuem como alvos antigénios específicos, presentes em casos de cancro de pulmão, como é o caso dos antigénios MAGE-3, presente em 42% dos casos de cancro de pulmão, NY-ESO-1, presente em 30% dos casos de cancro de pulmão ou proteínas como a survivina, uma proteína inibidora do processo de apoptose celular presente em casos de *NSCLC*. (55,56)

O processo de desenvolvimento de vacinas com o intuito de tratar doentes com cancro de pulmão, ou qualquer outro tipo de cancro, é muito complexo devido às limitações que as mesmas poderão enfrentar.

As células tumorais podem suprimir ou escapar à acção do sistema imunitário, sendo essa capacidade que lhes permite desenvolver e posteriormente metastizar. As células tumorais podem desenvolver-se a partir de células sãs apresentando dessa forma antigénios comuns à sua superfície, o que irá levar o sistema imunitário a ignorar a sua presença. Existirão também casos de doentes cujo sistema imunitário está demasiado debilitado para actuar contra as células tumorais mesmo após estimulação com uma possível vacina ou cujo crescimento neoplásico já se encontra de tal forma disseminado que a vacina será insuficiente para possibilitar algum tipo de tratamento sem o recurso a quimioterapia. (56)

6.1.2. TERAPÊUTICA COM LINFÓCITOS-T ADOPTIVOS

A terapêutica recorrendo a linfócitos-T adoptivos é uma estratégia inovadora que se baseia num processo de transformação destas mesmas células permitindo-lhes posteriormente reconhecer e eliminar células cancerígenas. Este tipo de terapêutica está em fase de ensaio clínico aplicada a diversos tipos de cancro nomeadamente o cancro de pulmão. (56)

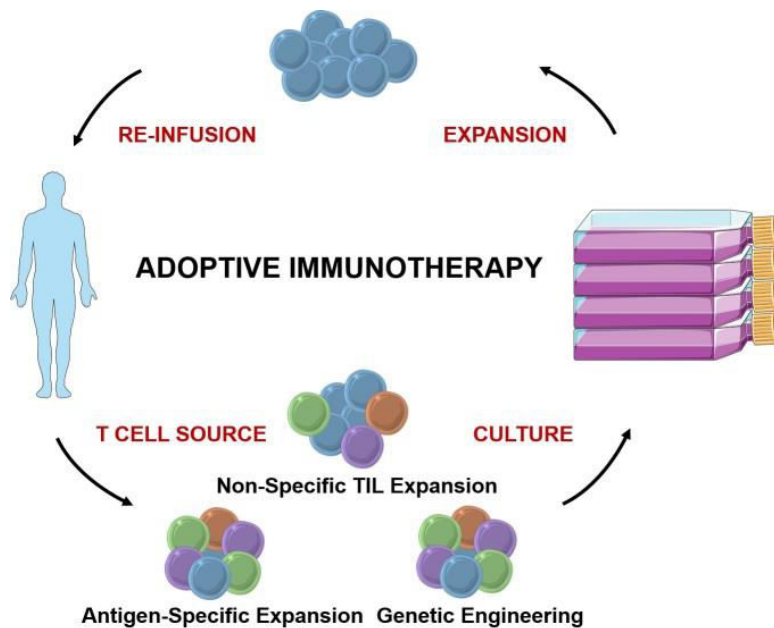


Figura 5 - Processo Imunoterapêutico recorrendo a linfócitos-T adoptivos; Perica K, Varela JC, Oelke M, Schneck J. Adoptive T-cell therapy for Cancer. Rambam Maimonides Medical Journal. 2015. Citado a 17 Setembro 2017. Vol. 6 (1). Disponível online em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4327320>

Os linfócitos-T são colhidos, de um tumor (linfócitos infiltrantes de tumor) ou de sangue periférico (linfócitos de sangue periférico) sendo posteriormente alterados antes de serem novamente administrados ao doente. O tipo de alteração que estas células serão sujeitas depende do local de onde foram recolhidas.

Os linfócitos-T recolhidos directamente do crescimento neoplásico podem ser expandidos de forma não específica visto, *a priori* à sua recolha, já serem preferencialmente específicos para o tumor. No caso dos linfócitos-T recolhidas de sangue periférico estas terão de ser alteradas geneticamente de forma a lhes ser provida especificidade para com as células tumorais. Seguem-se várias semanas de expansão celular em cultura sendo posteriormente administradas ao paciente. (57)

6.1.3. INIBIDORES DO CHECKPOINT IMUNOLÓGICO

A inibição do checkpoint imunológico é, dentro das terapêuticas imunológicas, aquela que melhores resultados tem apresentado sendo a única já com opções no mercado para casos de *NSCLC* – As mesmas serão detalhadas posteriormente.

De forma a compreendermos o mecanismo de acção de um inibidor do checkpoint é necessário primeiro abordar o conceito de checkpoint imunológico.

Parte importante da função do nosso sistema imunitário é saber reconhecer e distinguir o que é estranho e potencialmente perigoso do que não o é. Para o conseguir as células do sistema imunitário, neste caso os linfócitos-T citotóxicos, recorrem a proteínas específicas. Estas moléculas, presentes à superfície dos linfócitos-T e de algumas células tumorais, activam ou inactivam estas células, de forma a dar, ou não, início a uma resposta imune.

É com base neste conceito de moléculas “checkpoint” que as células cancerígenas conseguem evitar a acção do sistema imunitário, exibindo à sua superfície moléculas que ao se ligarem ao receptor correspondente no linfócitos-T vão inactivá-lo evitando assim a sua destruição por parte do sistema imunitário. (58)

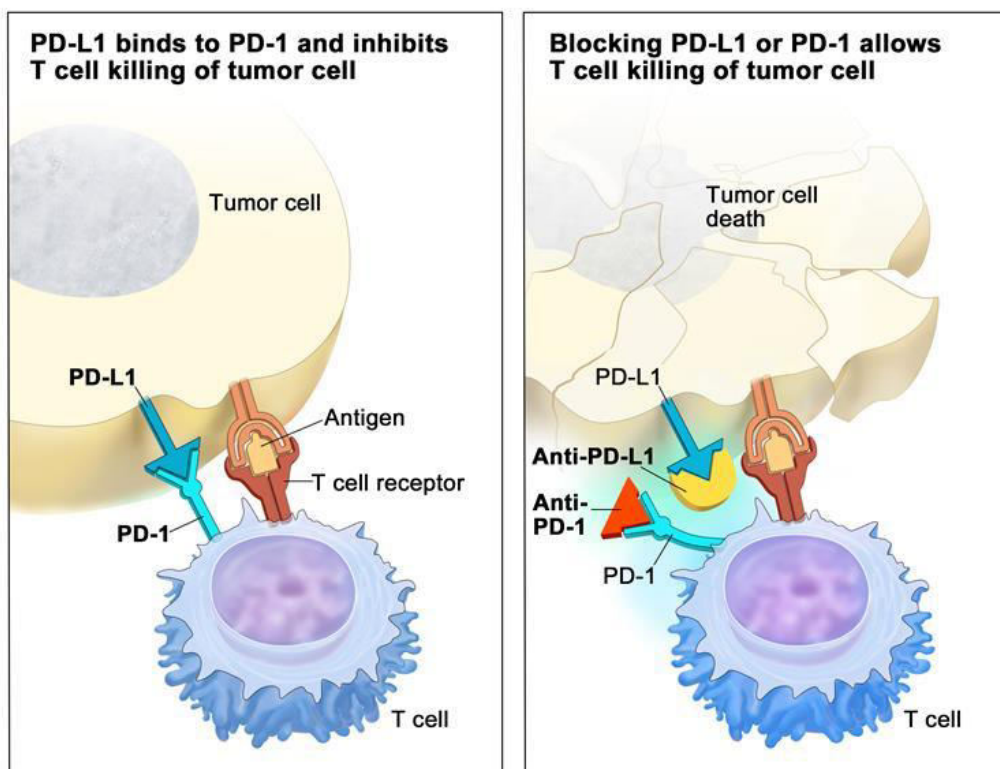


Figura 6 - Mecanismo de acção de um inibidor PD-1 / PD-L1. National Cancer Institute. Immune Checkpoint Inhibitor Definition. Atualizado em 2017. Citado a 3 de Setembro de 2017. Disponível online em: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=772606>

Quando falamos de moléculas correspondentes ao processo de checkpoint imunológico referimo-nos a uma das seguintes três - O receptor PD-1 (proteína de morte celular programada 1) e o seu ligando, PD-L1 (ligando de morte programada 1) bem como a CTLA-4 (proteína 4 associada a linfócito-T citotóxico). (58)

Os tumores que expressam à sua superfície o PD-L1 levam à inactivação dos linfócitos-T citotóxicos a partir da ligação com o receptor PD-1. O receptor PD-1 está presente à superfície dos linfócitos-T e a sua ligação ao PD-L1 vai originar uma resposta inibitória reduzindo a proliferação destes linfócitos bem como uma redução da produção de citocinas. (59-62).

É neste sentido que actuam os inibidores do checkpoint imunológico, levando à inibição, no caso dos aprovados para tratamento de *NSCLC* (posteriormente abordados) do receptor PD-1 ou do PD-L1 permitindo que os linfócitos-T citotóxicos reconheçam a célula tumoral e desencadeiem uma reacção imune de forma a destruí-la.

6.1.3.1. NSCLC

Aquando do processo de desenvolvimento de terapêuticas inovadoras o *NSCLC* não era tido em conta como passível de uma boa resposta a uma terapêutica imunoterapêutica. Hoje sabe-se que o contrário, sendo o cancro de pulmão um tipo de cancro bastante imunogénico (52) e estando, à presente data, três inibidores do checkpoint imunológico (dois inibidores PD-1 e um inibidor PD-L1) aprovados para o tratamento deste tipo de cancro de pulmão. (37)

De forma a evidenciar a importância e eficácia desta recente opção terapêutica são expostos os resultados de um ensaio clínico de *follow-up* a doentes com *NSCLC* em estadio avançado, previamente tratados.

De acordo com um ensaio clínico de *follow-up*, recorrendo a dosagens de intervalo Ib (CA209-003), apresentado em abril de 2017 na reunião anual da *American Association for Cancer Research*, foi observada uma taxa de sobrevivência a 5 anos de cerca de 16% para doentes tratados com Nivolumab em monoterapia. (63)

Estes dados representam o maior estudo de *follow-up* a doentes tratados com um Inibidor do Checkpoint Imunológico (PD-1/PD-L1) e, acima de tudo, um quadruplicar da taxa de sobrevivência a 5 anos, 16% com Nivolumab vs cerca de 4% para doentes com *NSCLC* avançado tratado com protocolo *standard of care* de quimioterapia. Será também importante referir que, segundo os dados do ensaio CA209-003, a grande maioria dos doentes sobreviventes não evidenciavam sinais de progressão da doença na data da sua última avaliação. (64)

O ensaio clínico CA209-003 foi um ensaio de fase Ib, multicêntrico, sem ocultação, recorrendo à administração de Nivolumab a 129 doentes com *NSCLC* avançado ou recorrente. (63)

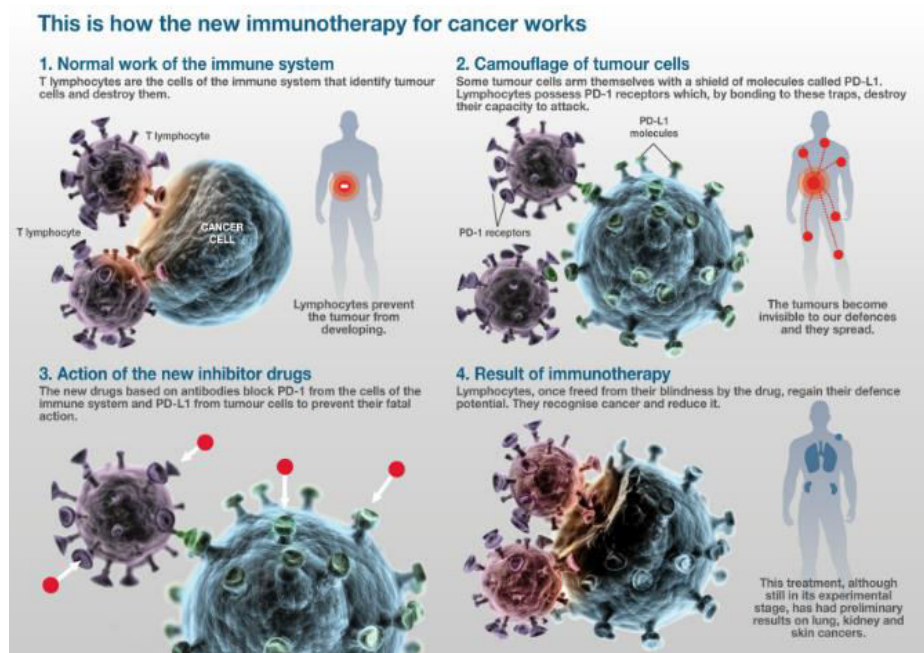


Figura 7 - Mecanismo de acção dos inibidores do checkpoint imunológico. Méndez J. SINC, La ciencia es noticias. Why immunotherapy for cancer is the scientific breakthrough of the year. 2014. Citado a 10 de Setembro de 2017 Disponível online em: <http://www.agenciasinc.es/en/Report/Why-immunotherapy-for-cancer-is-the-scientific-breakthrough-of-the-year>

Segundo uma revisão feita a este ensaio clínico, estes resultados são um marco na evolução da terapêutica oncológica, demonstrando que a imunoterapia deverá ser tida em conta como uma opção terapêutica para doentes com ou sem historial de mau prognóstico. (64,65)

Ainda referente ao Nivolumab, foram realizados dois ensaios clínicos onde este fármaco é comparado ao docetaxel. No primeiro, doentes com *NSCLC* avançado de histologia celular não escamosa e, no outro, histologia celular escamosa. Ambos os ensaios foram randomizados. A dose de Nivolumab administrada foi de 3mg/kg a cada duas semanas para ambos os ensaios.

Qualquer um dos casos em estudo apresentou resultados positivos para o Nivolumab sendo a sobrevivência média dos doentes de 12,2 meses contra 9,4 (docetaxel) para os doentes com células tumorais de histologia não escamosa, revelando uma diminuição do risco de mortalidade de 27%.

No caso dos doentes com células cancerígenas de histologia escamosa os resultados foram de 9,6 meses para os doentes aos quais foi administrado Nivolumab e de 6 meses para doentes tratados com docetaxel revelando uma diminuição do risco de mortalidade de 41%.

De uma forma sumária e segundo as interpretações feitas aos resultados dos ensaios clínicos referidos o Nivolumab demonstra uma maior eficácia bem como perfil de tolerabilidade superior, independentemente dos valores da expressão de PD-L1 quando comparado com o actual *standard of care* para doentes previamente tratados com *NSCLC* avançado. (66,67)

Considerando outro dos inibidores do checkpoint imunitário aprovados para o tratamento de doentes com *NSCLC*, o Pembrolizumab, será importante referir o ensaio clínico de fase 2/3 *KEYNOTE 010*, randomizado, multicentrado e sem ocultação, testando o Pembrolizumab comparativamente ao docetaxel para doentes com *NSCLC* avançado, PD-L1+ e previamente tratados.

Este ensaio clínico durou entre 28 de agosto de 2013 e 27 de fevereiro de 2015 tendo participado 1034 doentes. 345 doentes aos quais foi administrado Pembrolizumab a 2mg/kg, 346 doentes tratados com Pembrolizumab a 10mg/kg e 343 tratados com docetaxel. À data de 30 de setembro de 2015 521 doentes não tinham resistido à doença.

Quanto a resultados, a população sujeita a Pembrolizumab 2mg/kg revelou uma taxa de sobrevivência média de 10,4 meses sendo esse valor de 12,7 meses nos doentes tratados com o mesmo fármaco a 10mg/kg. No caso dos doentes sujeitos a tratamento com docetaxel a taxa média de sobrevivência foi de 8,5 meses. Em qualquer um dos casos onde os doentes foram tratados com Pembrolizumab a taxa de sobrevivência média foi sempre superior quando comparado com doentes tratados com docetaxel.

Importante também registar que em doentes com pelo menos metade das células tumorais com expressão de PD-L1 o tempo de sobrevivência dos doentes foi consideravelmente superior nos casos onde foi administrado Pembrolizumab comparativamente a docetaxel, 14,9 meses contra 8,2 (Pembrolizumab a 2mg/kg) e 17,3 meses contra 8,2 (Pembrolizumab a 10mg/kg)

Quando comparados os perfis de tolerabilidade os resultados revelaram efeitos secundários graves em 13% dos doentes tratados com Pembrolizumab a 2mg/kg, 16% a 10mg/kg e 35% para doentes tratados com docetaxel.

Segundo a interpretação deste estudo o Pembrolizumab prolonga a sobrevida dos doentes tendo também um perfil de tolerabilidade mais favorável em doentes com *NSCLC* PD-L1+ avançado, estabelecendo o Pembrolizumab como uma nova opção terapêutica para esta população. (68)

Relativamente ao Atezolizumab vale a pena referir o estudo *POPLAR*, um ensaio clínico de fase II, randomizado, multicentrado e sem ocultação onde se comparou a eficácia deste fármaco comparativamente ao docetaxel doentes com *NSCLC* avançado e previamente tratados.

Os doentes receberam 1200mg de Atezolizumab IV ou docetaxel a 75mg/m² a cada três semanas. Registou-se um aumento significativo da taxa de sobrevivência dos doentes tratados com Atezolizumab tendo esta sido, em média, de 12,6 meses comparativamente a um valor médio de 9,7 meses para os doentes tratados com docetaxel. Relativamente aos efeitos secundários, 8% dos doentes sujeitos a tratamento com Atezolizumab não suportaram os mesmos tendo a terapêutica sido descontinuada sendo este valor de 22% dos doentes tratados com docetaxel.

Segundo a interpretação do estudo registou-se um aumento considerável da taxa de sobrevivência no caso dos doentes tratados com o inibidor PD-L1 estando, na opinião dos autores do estudo, correlacionados com os valores de expressão desta proteína.

Outro aspecto a ter em conta será o perfil de tolerabilidade, completamente distinto, a favor do Atezolizumab, tendo em conta os resultados expostos. (69)

6.1.3.1.1. NIVOLUMAB - OPDIVO®

- O Nivolumab (Inibidor PD-1) está aprovado, como terapêutica de segunda linha, para o tratamento de doentes com *NSCLC* avançado, com histologia de celular escamosa ou não escamosa, cuja doença evidenciou progressão durante ou após protocolo quimioterapêutico com compostos de platina, independentemente dos valores de PD-1. (65,70)
- Em casos cujos doentes exibam expressão genética aberrante de EGFR ou ALK estes deverão ter evidenciado progressão da doença após tratamento com fármacos específicos para estas aberrações genética.
- O protocolo terapêutico indicado são 240mg sob administração IV (1h) a cada duas semanas. Continuar até resultados observados relativamente à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. (71)

6.1.3.1.2. PEMBROLIZUMAB - KEYTRUDA®

- O Pembrolizumab (Inibidor PD-1) possui indicação como terapia de primeira linha, combinada com pemetrexato e carboplatina, para doentes com *NSCLC* avançado, metastizado, e com histologia celular não escamosa. (65,72)
- O protocolo terapêutico consiste na administração de 200mg de Pembrolizumab, via IV, a cada três semanas. Continuar terapêutica até resultados observados relativamente à progressão da doença, toxicidade inaceitável ou 24 meses no caso de não ser registada progressão da doença. (72)

6.1.3.1.3. ATEZOLIZUMAB - TECENTRIQ®

- O Atezolizumab (Inibidor PD-L1) está aprovado como terapêutica de segunda linha para doentes com *NSCLC* avançado, metastizado, cuja doença tenha progredido durante ou após protocolo quimioterapêutico com compostos de platina.
- Doentes que exibam expressão genética aberrante de EGFR ou ALK estes deverão ter evidenciado progressão da doença após tratamento com fármacos específicos para estas aberrações genética.
- O protocolo terapêutico consiste na administração de 1200mg de Atezolizumab, via IV (1h), a cada três semanas. Continuar terapêutica até resultados observados relativamente à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. (73)

6.2. SCLC

O cancro de pulmão de células pequenas, *SCLC*, é uma forma agressiva de cancro de pulmão. Em estadió limitado exhibe uma boa resposta a protocolos de radioterapia ou quimioterapia, em separado ou em combinação, no entanto, possui elevado e rápido grau de disseminação, com elevada probabilidade de relapso apresentando um mau prognóstico. (74,75)

Não existem, à presente data, soluções terapêuticas imunológicas, ou mesmo de terapêutica dirigida, formalmente aprovada para casos de *SCLC*, representado a Quimioterapia a terapêutica *standard*, com ou sem recurso à combinação com radioterapia, num estadió limitado.

Em estadió avançado o protocolo quimioterapêutico de compostos de platina e etoposido representa o *standard of care* actual. (76, 77)

O actual paradigma parece, no entanto, estar a mudar favoravelmente.

Vários estudos têm sido feitos com o objectivo de encontrar soluções terapêuticas dentro da imunoterapia para *SCLC* em estadió avançado. Foram recentemente tornados públicos os resultados do maior ensaio clínico de Fase III, randomizado, alguma vez feito em casos de *SCLC* de estadió avançado. O objectivo foi testar a adição de Ipilimumab (Yervoy®) – já aprovado para o tratamento de melanoma avançado, irressecável ou metastático em adultos - à terapêutica combinada de compostos de platina e etoposido. (78)

O ensaio clínico, apesar de não ter revelado melhorias no prognóstico, acabando por reconfirmar o protocolo actual, combinado de compostos de platina e etoposido como *standard of care*, revelou um decréscimo na neutropenia resultante da terapêutica. (79)

Numa outra avaliação, relativamente a terapêutica de segunda linha, têm surgido resultados promissores recorrendo a terapêutica direccionada para o checkpoint imunológico. No ensaio *KEYNOTE 28*, doentes com *SCLC* avançado e PD-L1 positivo, já anteriormente tratados com protocolos quimioterapêuticos, receberam tratamento com Pembrolizumab. Neste ensaio clínico a resposta foi positiva em 37% dos doentes tendo os resultados sido considerados duráveis. (80)

Adicionalmente, foi realizado um ensaio clínico de Fase I/II (*CheckMate 032*), avaliando Nivolumab em monoterapia ou em combinação com Ipilimumab. Participaram neste ensaio clínico 216 doentes tratados com diversos protocolos. Houve resposta por parte de 10% dos doentes sujeitos ao protocolo em monoterapia (3mg/Kg) e 23% em doentes sujeitos ao protocolo em combinação (Nivolumab a 1mg/kg + Ipilimumab a 3mg/kg seguido de terapêutica de manutenção com Nivolumab a 3mg/Kg).

Os resultados deste ensaio clínico voltam a ser duráveis revelando uma possível opção terapêutica de segunda linha para doentes com *SCLC* em estadió avançado. (81)

Surge, também uma possível nova opção de tratamento em doentes com *SCLC* tendo com alvo a proteína tipo-delta 3 (DLL3).

Num ensaio clínico de Fase I, envolvendo o fármaco Rovalpituzumab, um anticorpo-conjugado possuindo a proteína DLL3 como alvo, obtiveram-se resultados positivos em 39% dos doentes cujos tumores sobre expressam a proteína DLL3.

Outros estudos a decorrer poderão, ou não, confirmar estas observação podendo vir a trazer uma solução imunoterapêutica para casos de *SCLC*. (82)

7. DISCUSSÃO

Ao fim de consideravelmente pouco tempo, a imunoterapia evolui rapidamente de uma “não-solução”, sendo que não se tinha o cancro de pulmão em conta como um cancro com elevado grau de imunogenicidade, (52) para uma solução terapêutica a ter em conta.

De forma a confirmar este conceito surgem resultados de vários ensaios clínicos que tiveram como objectivo comparar estes novos fármacos, com soluções terapêuticas já existentes, quer a nível da sua eficácia, avaliada pela sobrevivência extra dos doentes, quer a nível do perfil de tolerabilidade comparando os efeitos secundários.

Tomando como primeiro exemplo o ensaio CA209-003, onde foi feito um *follow-up* a doentes com *NSCLC* avançado já anteriormente tratados. A comparação foi feita entre o Nivolumab e a quimioterapêutica *standard* para estes casos.

Foi observada uma sobrevida de 16 meses comparativamente à observada com recurso ao protocolo quimioterapêutico sendo esta de aproximadamente 4 meses. Um quadruplicar do tempo de sobrevivência dos doentes. (63,64)

Ainda referente ao Nivolumab, foram realizados outros dois ensaios clínicos onde este fármaco é comparado ao docetaxel em doentes com *NSCLC* avançado de histologia celular não escamosa e histologia celular escamosa.

Quando comparado do docetaxel o Nivolumab originou uma diminuição do risco de mortalidade de 27% em doentes com histologia não escamosa (12,2 x 9,4 meses) e uma diminuição do risco de mortalidade de 41% (9,6 x 6 meses) em doentes com histologia escamosa. Será, também importante evidenciar as diferenças de sobrevida relativamente ao tipo de histologia celular do cancro de pulmão sendo que se observa quase o dobro da diminuição do risco de mortalidade em doentes com histologia celular escamosa sendo, no entanto, o prognóstico inferior quando comparado a doentes com *NSCLC* com histologia não escamosa.

Segundo as interpretações feitas aos resultados dos ensaios clínicos referidos o Nivolumab demonstra uma maior eficácia comparativamente ao docetaxel bem como perfil de tolerabilidade superior. Estes valores são independentes dos valores de expressão de PD-L1. (66,67)

Relativamente ao Pembrolizumab, é importante discutir os resultados do ensaio clínico *KEYNOTE 010*.

A população a qual foi administrado Pembrolizumab 2mg/kg revelou uma taxa de sobrevivência média de 10,4 meses sendo esse valor de 12,7 meses nos doentes tratados com o mesmo fármaco a 10mg/kg. Os doentes sujeitos a tratamento com docetaxel obtiveram uma taxa média de sobrevivência de 8,5 meses.

No caso do Pembrolizumab os valores de expressão de PD-L1 têm relevância, dado que, em doentes com pelo menos metade das células tumorais com expressão de PD-L1, o tempo de sobrevivência dos doentes foi consideravelmente superior nos casos onde foi administrado Pembrolizumab comparativamente a docetaxel, 14,9 meses contra 8,2 (Pembrolizumab a 2mg/kg) e 17,3 meses contra 8,2 (Pembrolizumab a 10mg/kg).

No que toca ao perfil de tolerabilidade os resultados foram ainda mais expressivos havendo uma diminuição para menos de metade do número de doentes que revelaram efeitos secundários graves mesmo quando a dose administrada de Pembrolizumab foi de 10mg/kg (16% dos doentes revelaram efeitos secundários graves contra 35% dos doentes tratados com docetaxel). (68)

Alusivamente ao Atezolizumab foi efectuado o ensaio *POPLAR* onde os doentes receberam 1200mg de Atezolizumab IV ou docetaxel a 75mg/m² a cada três semanas.

O tempo de sobrevivência dos doentes tratados com Atezolizumab foi superior, tendo esta sido, em média, de 12,6 meses comparativamente a 9,7 meses nos doentes tratados com docetaxel. Quando comparados os perfis de tolerabilidade, 8% dos doentes sujeitos a tratamento com Atezolizumab não suportaram os efeitos secundários sendo este valor de 22% dos doentes tratados com docetaxel. (69)

É importante salientar que, em qualquer um dos ensaios referidos, o tempo de sobrevivência foi sempre superior nos doentes sujeitos a tratamento com um inibidor do checkpoint imunológico sendo este aumento acompanhado de uma diminuição dos efeitos secundários.

Mesmo em casos de *SCLC*, onde é mais difícil inovar terapêuticamente, devido à sua agressividade bem como um elevado e rápido grau de disseminação, com elevada probabilidade de relapso, foram revelados dados que podem anteceder uma evolução terapêutica.

O ensaio clínico *KEYNOTE 28* onde doentes com *SCLC* avançado (PD-L1 +), anteriormente tratados com protocolos quimioterapêuticos, receberam tratamento com Pembrolizumab revelando resultados positivos em 37% dos casos. (80)

Na mesma linha de resultados, o ensaio *CheckMate 032* avaliou os resultados obtidos com a administração de Nivolumab em monoterapia, onde 10% dos doentes responderam positivamente, bem como casos onde foi administrada uma terapêutica combinada de Nivolumab + Ipilimumab, revelando resultados positivos em 23% dos doentes. (81)

Estes números (10,23 e 37%) podem parecer diminutos, mas, dados os prognósticos alocados a casos de *SCLC* em estadio avançado, representam uma possibilidade de evolução terapêutica e uma melhoria considerável dos prognósticos para doentes com este tipo de cancro de pulmão.

Decorrem, neste momento, vários ensaios clínicos com o intuito de validar definitivamente a Imunoterapia como uma solução terapêutica inovadora para doentes com cancro de pulmão em estadio avançado.

Podemos referir o caso do fármaco Avelumab (Bavencio®), um inibidor PD-L1, aprovado pela FDA em março de 2017 para o tratamento de carcinoma de células Merkel, (uma forma rara e avançada de cancro de pele) podendo no entanto, tal como no caso de outros inibidores do checkpoint imunológico, vir a ser aprovado para o tratamento de cancro de pulmão. (84)

Em caso positivo, estes resultados confirmarão as previsões que projectam dois dos já aprovados inibidores do checkpoint imunológico, Opdivo® e Keytruda®, como Top20 em vendas mundiais em 2020. (83)

Irrelevante para o tema em destaque nesta monografia? De todo. Bons resultados a nível comercial por parte dos inibidores do checkpoint imunitário já existentes irão originar retorno económico que irá possibilitar um contínuo investimento em I&D providenciando os doentes com cancro de pulmão com soluções terapêuticas inovadoras que continuarão a melhorar o seu prognóstico.

8. CONCLUSÃO

O cancro de pulmão apresenta-se como o tipo de cancro com maior taxa de mortalidade. Este valor, bem como a sua taxa de incidência, continuará a aumentar, dada a influência dos factores de risco, onde o fumo do tabaco é o mais preponderante.

Dada a influência dos factores de risco, o factor preventivo ganha ainda um maior destaque sendo que, apesar das evoluções terapêuticas, o prognóstico tende a não ser bom.

O actual *standard of care* no tratamento do cancro de pulmão avançado representa uma opção que leva a um pequeno aumento da sobrevida bem como a um conjunto de efeitos secundários característicos da quimioterapia. A terapêutica dirigida representa um avanço terapêutico disponível apenas para alguns casos de *NSCLC* avançado.

É aqui que entra a Imunoterapia – uma solução terapêutica inovadora, aprovada para casos de *NSCLC*, que tem vindo a demonstrar um aumento considerável da sobrevida dos doentes bem como um superior perfil de tolerabilidade.

Estão também em estudo soluções imunoterapêuticas para casos de *SCLC* sendo que, num futuro próximo, o leque de opções terapêuticas para doentes com este tipo de cancro de pulmão poderá vir a expandir melhorando assim o seu prognóstico.

Espera-se que, como a soma dos bons resultados terapêuticos e comerciais, possa ser possível continuar o investimento em I&D desenvolvendo assim novas soluções terapêuticas para doentes com cancro de pulmão, seja ele de células pequenas ou não pequenas, providenciando estes doentes com mais, e melhor, vida para além do cancro.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) [Cancer Research UK. Worldwide Cancer Statistics. Atualizado em 2012. Citado a 5 de Março de 2017. Disponível online em:

- (2) [World Health Organization. Cancer Key Facts. Atualizado em Fev. 2017. Citado a 5 de Março de 2017. Disponível online em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>]

- (3) [WHO, International Agency for Cancer Research. GLOBOCAN 2012. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in 2012. Atualizado em 2012. Citado a 5 de Março de 2017. Disponível online em: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx]

(4) [National Cancer Institute. Cancer Stats Facts. Surveillance, Epidemiology and end results program. Atualizado em 2013. Citado a 12 de Março de 2017. Disponível online em: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>]

(5) [Centers for Disease Control and Prevention. What are the risk factors for Lung Cancer? Atualizado em Mar 2017. Citado a 12 de Março de 2017. Disponível online em: https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic_info/risk_factors.htm]

(6) [Warren GW, Cumming KM, Tobacco and Lung Cancer; Risks Trends and Outcomes in patients with cancer. American Society of Clinical Oncology. 2013. Citado a 12 de Março de 2017. Disponível online em <http://meetinglibrary.asco.org/record/78958/edbook>]

- (7) [Cancer Research UK. Lung Cancer. Stages, Types and Grades. Atualizado em 2017. Citado a 19 de Março de 2017. Disponível online em: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/lung-cancer/stages-types-grades/types>]
- (8) [Didkowska Joanna, Wojciechowska Urszula, Mańczuk Marta, Łobaszewski Jakub Lung. Cancer Epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. 2016. Citado a 6 de Agosto 2017. Vol. 4, nº 8. Disponível online em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4860480/>]
- (9) [Nall, Rachel. Small cell vs. non-small cell lung cancer: What are the differences? Medical News Today. Atualizado em 2017. Citado a 19 de Março de 2017. Disponível online em: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/316477.php>]
- (10) [Yang, IA; Holloway, JW; Fong, KM. Genetic susceptibility to lung cancer and co-morbidities. Journal of Thoracic Disease. 2013. Citado a 6 Agosto 2017. Vol. 5 (Supl. 5)]

p 454–462. Disponível online em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3804872/>]

(11) [National Cancer Institute, Health Profession Version. General Information about Non-Small Cell Lung Cancer. Atualizado em 2017. Citado a 26 de Março de 2017. Disponível online em: <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq>]

(12) [American Cancer Society, Non-Small Cell Lung Cancer. Atualizado em 2016. Citado a 2 de Abril de 2017. Disponível online em: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/what-is-non-small-cell-lung-cancer.html>]

(13) [National Cancer Institute, Health Profession Version. General Information about Small Cell Lung Cancer. Atualizado em 2017. Citado a 2 de Abril de 2017. Disponível online em: https://www.cancer.gov/types/lung/hp/small-cell-lung-treatment-pdq#section/_1]

- (14) [National Cancer Institute, Health Profession Version. Cellular Classification of Small Cell Lung Cancer. Atualizado em 2017. Citado a 9 de Abril de 2017. Disponível online em: [https://www.cancer.gov/types/lung/hp/small-cell-lung-treatment-pdq#section/ 275](https://www.cancer.gov/types/lung/hp/small-cell-lung-treatment-pdq#section/275)]
- (15) [CancerCare®. Types and Staging of Lung Cancer. Atualizado em 2017. Citado a 9 de Abril de 2017. Disponível online em: https://www.lungcancer.org/find_information/publications/163-lung_cancer_101/268-types_and_staging]
- (16) [Moore, Erin. Cure Today. Medical Illustration: Non-Small Cell Lung Cancer. Atualizado em 2016. Citado a 9 de Abril de 2017. Disponível online em: <http://www.curetoday.com/publications/cure/2016/lung-2016/medical-illustration-nonsmall-cell-lung-cancer>]

- (17) [American Cancer Society, Small Cell Lung Cancer Stages. Atualizado em 2017. Citado a 16 de Abril de 2017. Disponível online em: <https://www.cancer.org/cancer/small-cell-lung-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>]
- (18) [Larsen JE Minna D. Molecular biology of lung cancer: clinical implications. Clinics in Chest Medicine. 2011. Citado a 13 de Agosto de 2017 Vol. 32 (4). p 703–740. Disponível online em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3367865/>]
- (19) [American Cancer Society, Non-Small Cell Lung Cancer Survival Rates by Stage. Atualizado em 2017. Citado a 16 de Abril de 2017. Disponível online em: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>]

(20) [CK Bomford, IH Kunkler, J Walter. Walter and Miller's Textbook of Radiation therapy (6th Ed), p311. Elsevier. 2012]

(21) [General Practice Notebook, Radiosensitivity. Citado a 27 de Agosto de 2017
Disponível online em:
<http://www.gpnotebook.co.uk/simplepage.cfm?ID=1993342989&linkID=34298&cook=yes>]

(22) [Gazda MJ, Coia Lawrence R. Principles of Radiation Therapy. The Oncology Journal. 2015. Citado a 27 de Agosto de 2017. Disponível online em:
<http://www.cancernetwork.com/brachytherapy/principles-radiation-therapy>]

(23) [American Cancer Society. How is Chemotherapy Used to treat Cancer. Atualizado em 2016. Citado a 6 de Agosto de 2017. Disponível online em: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/how-is-chemotherapy-used-to-treat-cancer.html>]

(24) [American Cancer Society. How Chemotherapy Drugs Work. Atualizado em 2016. Citado a 6 de Agosto de 2017. Disponível online em: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/how-chemotherapy-drugs-work.html>]

(25) [Chemotherapy for Cancer Treatment. Types of Chemotherapy Agents and Regimens, Alkylating Agents. Citado a 6 de Agosto de 2017. Disponível online em: <http://chemoth.com/types/alkylating>]

- (26) [Chemotherapy for Cancer Treatment. Types of Chemotherapy Agents and Regimens, Antimetabolites. Citado a 6 de Agosto de 2017. Disponível online em: <http://chemoth.com/types/antimetabolites>]
- (27) [DrugBank, Methotrexate. Citado a 6 de Agosto de 2017 Disponível Online em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00563>]
- (28) [Chemotherapy for Cancer Treatment. Types of Chemotherapy Agents and Regimens. Vinca Alkaloids. Citado a 6 de Agosto de 2017. Disponível Online em: <http://chemoth.com/types/vinca-alkaloids>]
- (29) Woodridge James E MD, Anderson Clay M, Perry Michael C,. The Oncology Journal, Corticosteroids in Advanced Cancer. February 1, 2001. Citado a 6 de Agosto de 2017. Vol. 15 (2) Disponível Online em: <http://www.cancernetwork.com/review-article/corticosteroids-advanced-cancer/page/0/2>]

- (30) [Chemotherapy for Cancer Treatment. Types of Chemotherapy Agents and Regimens. Aromatase Inhibitors. Citado a 6 de Agosto de 2017. Disponível online em: <http://chemoth.com/types/aromatase>]
- (31) [Cancer Research UK. Lung Cancer Survival. Atualizado em 2017. Citado a 13 de Agosto de 2017. Disponível online em: <http://about-cancer.cancerresearchuk.org/about-cancer/lung-cancer/survival>]
- (32) [West Jack Howard, Jin Jill O. JAMA Oncology Patient Page. Performance Status in Patients with Cancer. October 2015. Citado a 6 de Agosto de 2017. Disponível online em: <http://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2432463>]

(33) [Cancer Treatment Center of America, Targeted Therapy. Atualizado em 2017. Citado a 6 de Agosto de 2017. Disponível online em: <http://www.cancercenter.com/treatments/targeted-therapies/>]

(34) [National Cancer Institute. Definition of Targeted Therapy. Atualizado em 2017. Citado a 6 de Agosto de 2017. Disponível online em: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=270742>]

(35) [National Cancer Institute. Targeted Therapy. Atualizado em 2017. Citado a 6 de Agosto de 2017. Disponível online em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies>]

- (36) [Scott AM, Allison JP, Wolchok JD. Cancer Immunity, Cancer Research Insitute.2012. Citado a 6 Agosto 2017. Vol. 12. Disponível online em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3380347/>]
- (37) [National Cancer Institute. Drugs Approved for Lung Cancer. Atualizado em 2016. Citado a 6 de Agosto de 2017. Disponível online em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/lung>]
- (38) [National Cancer Institute. Treatment Choices for Non-Small Cell Lung Cancer, by stage. Atualizado em 2017. Citado a 6 de Agosto de 2017. Disponível online em: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/treating/by-stage.html>]
- (39) [Chan BA, Hughes BG. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. Translational Lung Cancer Research. 2015. Citado a 6 Agosto de 2017. Vol. 4(1) p 36-53. Disponível online em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4367711/>]

- (40) [National Cancer Institute, Targeted Therapy Drugs For Non-Small Lung Cancer. Atualizado em 2017. Citado a 6 de Agosto de 2017. Disponível online em: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/treating/targeted-therapies.html>]
- (41) [Gerber David E. EGFR Inhibition in the treatment of non-small cell lung cancer. Drug Drev Res. 2008. Citado a 6 de Agosto de 2017. Vol. 69 (6) p 359-372. Disponível online em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2701650/>]
- (42) [Gridelli C, Peters S, Sgambato A, Casaluce F, Adjei AA, Ciardiello F. ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC. Cancer Treat Rev. 2014. Citado a 6 de Agosto de 2017. Vol.40 (2) p 300-306. Disponível online em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23931927>]

- (43) [Sullivan Ivana, Planchard David. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: the last evidence and developments. Ther Adv Med Oncol. 2016. Citado a 13 de Agosto de 2017. Vol. 8 (1) p 32-47. Disponível online em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4699265/>]
- (44) [A Clinical Trial for Many Kinds of Advanced Cancers. STARTRK-2 Trial. Citado a 13 de Agosto de 2017. Disponível online em: <https://www.startrktrials.com/>]
- (45) [Sanchez Torres JM, Viteri S, Molina MA, Rosell L. BRAF mutant non-small cell lung cancer and treatment with braf inhibitors. Trans. Lung Cancer Research. 2013. Citado a 13 de Agosto de 2017. Vol. 2 (3) p 244-250. Disponível online em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4367599/>]

(46) [Baik Christina S, Myal Nathaniel J, Wakelee Heather A. Targeting BRAF-mutant non-small cell lung cancer: From molecular profiling to rationally designed therapy. The Oncologist. 2017. Citado a 13 de Agosto de 2017. Abstract. Disponível online em: <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/early/2017/05/09/theoncologist.2016-0458.abstract>]

(47) [Kim YH. Dual inhibition of Braf and MEK in Braf-mutated non-small cell lung cancer. Journal of Thoracic Disease. 2016. Citado a 13 de Agosto de 2017. Vol. 8 (9) p 2369-2371. Disponível online em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5059311/>]

(48) [USA Food and Drug Administration. FDA grants regular approval to Dabrafenib and Trametinib combination for metastatic NSCLC with BRAF V600E mutation. Atualizado em 2017. Citado a 13 de Agosto de 2017. Disponível online em: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm564331.htm>]

(49) [National Cancer Institute. Immunotherapy. Atualizado em 2017. Citado a 20 de Agosto de 2017. Disponível online em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy>]

(50) [American Society of Clinical Oncology. Understanding Immunotherapy. Updated 2017. Citado a 20 de Agosto de 2017. Disponível Online em: http://www.cancer.net/sites/cancer.net/files/asco_answers_immunotherapy.pdf]

(51) [Chen, Daniel S; Mellman, Ira; Immunity. Oncology Meets Immunology: The Cancer Immunity Cycle. 2013. Citado a 20 de Agosto de 2017 Vol 39 (1) 25 p 1-10. Disponível online em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761313002963?via%3Dihub>]

- (52) [Lawrence MS, Stojanov P, et all. Mutation heterogeneity in cancer and the research for new cancer genes. Nature. 2013. Citado a 20 de Agosto de 2017. Vol. 499 p. 214-218 Disponível online em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3919509/>]
- (53) [National Cancer Institute. Cancer Vaccines. Atualizado em 2016. Citado a 27 de Agosto de 2017. Disponível online em: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/cancer-vaccines.html>]
- (54) [Cancer.net. What are Cancer Vaccines? Approved by the Cancer.Net Editorial Board. Information provided by the American Society of Clinical Oncology. Atualizado em 2017. Citado a 27 de Agosto de 2017. Disponível online em: <http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/immunotherapy-and-vaccines/what-are-cancer-vaccines>]

- (55) [Sükran A, Ebru Ü, Funda D, Köksal D, Yilmaz A. Correlation between survivin expression and prognosis in non-small cell lung cancer. *Respiratory Medicine*. Elsevier. 2006. Citado a 20 de Agosto de 2017 Vol. 100 (12) p 2220-2226. Disponível online em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611106001417>]
- (56) [National Cancer Institute. Adoptive Cellular Therapy Definition. Atualizado em 2017. Citado a 3 de Setembro de 2017. Disponível online em: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=672499>]
- (57) [Perica K, Varela JC, Oelke M, Schneck J. Adoptive T-cell therapy for Cancer. *Rambam Maimonides Medical Journal*. 2015. Citado a 17 Setembro 2017. Vol. 6 (1). Disponível online em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4327320/>]

- (58) [National Cancer Institute. Immune Checkpoint Inhibitors to treat Cancer. Atualizado em 2017. Citado a 3 de Setembro de 2017. Disponível online em: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/immune-checkpoint-inhibitors.html>]
- (59) [Agata Y, Kawasaki A, Nishimura H, Ishida Y, Tsubata T, Yagita H, et al. Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. *Int Immunology*. 1996. Citado a 17 Setembro 2017. Vol. 8 p 765 – 772. Disponível online em: https://watermark.silverchair.com/api/watermark?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAdswggHXBgkqhkiG9w0BBwagggHIMIIBxAIB_ADCCAb0GCSqGSIb3DQEHATAeBgIghkgBZQMEAS4wEQQMx6KwADe7TLBiMR4_7AgEQgIIBjkCl-uNqLRoHeAf_otEdwkESnCfnem8x6ffbvGth1od9Wqb7k_x4BHrDGMcu2MEsqeEePtI9_LOWq2toIMA9T-OzXbIJoOtpI488p7EFYYo3QutW_IHozWjRA47ONDz06YzQ6CTpcJHEeI7W4XKoGdS_6DP3GXWWE_BBbiLnKD1t60asSuLcmCvVQos_anY5XNdXhG5BMI89c0gkUnOQ_1M8pYBRJmMe78TZJBsdUnE7BCtLS7nEFYRA5hjlUhwbfh_CUYHXbyibcqp9kAXW_CrR1ul6cWokf4aqMkCRfrKPqq4qCiiH4GYjaKlf9od65UoMv-rE0Z8af8ronJDi_mrAC90fWsCAHsn979oRbh2lGEKw8SKxvRKbI_h6-gTlCuldZp0Fdbzz-Baa8CgAnYw_EjyGTRlvb7wZp3kVnyCEYDIgukNyFrHWrudXOA-wePsvqcQeZWfWGLp4a7t7I8h cipj3o1-FZ46whVyPOZ3k4mgk3CpTy10PHfZ8oD2i_wfVg6KOxkNrMFmFvOnSb6]

- (60) [Keir ME, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 regulates self-reactive CD8+ T cell responses to antigen in lymph nodes and tissues. *J Immunology*. 2007. Citado a 10 Setembro de 2017. Vol. 179. P 5064–70. Disponível online em: <http://www.jimmunol.org/content/179/8/5064.long>]
- (61) [Carter L, Fouser LA, Jussif J, Fitz L, Deng B, Wood CR, et al PD-1:PD-L inhibitory pathway affects both CD4(+) and CD8(+) T cells and is overcome by IL-2. *Eur J Immunology*. 2002. Vol 32 p 634–643.
- (62) [Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immuno inhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med*. 2000. Citado a 10 de Setembro de 2017. Vol. 192 p 1027–1034. Disponível online em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2193311/>]

- (63) [Brahmer Julie, Horn Leora, et all. CT077 - Five-year follow-up from the CA209-003 study of Nivolumab in previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Clinical characteristics of long-term survivors. American Association for Cancer Research. 2017. Citado a 10 de Setembro de 2017. Disponível online em: <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4292/presentation/12343>]
- (64) [Goodman Alice. Five-Year Survival Quadrupled in Responders to Immunotherapy for Non–Small Cell Lung Cancer. The Asco Post. 2017. Citado a 10 de Setembro de 2017. <http://www.ascopost.com/issues/may-10-2017/five-year-survival-quadrupled-in-responders-to-immunotherapy-for-non-small-cell-lung-cancer/>]
- (65) [Goodman Alice. Expert point of view: Ashish Saxena, MD, PhD. 2017. Citado a 10 de Setembro de 2017. Disponível online em: <http://www.ascopost.com/issues/may-10-2017/expert-point-of-view-ashish-saxena-md-phd/>]

- (66) [Borghaei Hossein, Paz-Ares Luis, et all. Nivolumab vs docetaxel in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. The New England Journal of Medicine. 2017. Citado a 17 de Setembro de 2017. Disponível online em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1507643#t=article>]
- (67) [Brahmer Julie, Reckamp Karen L, et all. Nivolumab vs docetaxel in advanced squamous non-small cell lung cancer. The New England Journal of Medicine. 2017. Citado a 17 de Setembro de 2017. Disponível online em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504627#t=article>]
- (68) [Herbst Roy S, Bass Paul, et all. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial The Lancet. 2016. Citado a 17 de Setembro de 2017. Vol. 387 (10027) p 1540 – 1550. Disponível online em: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)01281-7/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)01281-7/fulltext)]

- (69) [Fehrenbacher Louis, Spira Alexander, Ballinger Marcus, et all. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicenter, open-label, phase 2 randomized controlled trial. The Lancet. 2016. Citado a 17 de Setembro de 2017. Vol. 387 (10030) p 1837 – 1846. Disponível online em [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)00587-0/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)00587-0/fulltext)]
- (70) [US. Food and Drug Administration. FDA news release. FDA expands approved use of Opdivo in advanced lung cancer. Opdivo demonstrates survival benefit in squamous and non-squamous non-small cell lung cancer. Atualizado em 2015. Citado a 17 de Setembro de 2017. Disponível online em: <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm466413.htm>]
- (71) [Medscape. Nivolumab Prescription Information. Atualizado em 2017. Citado a 17 de Setembro de 2017. Disponível online em: <http://reference.medscape.com/drug/opdivo-nivolumab-999989>]

(72) [US. Food and Drug Administration. Drug Approvals and databases. Approved Drugs. Pembrolizumab (Keytruda®) Atualizado em 2017. Citado a 17 de Setembro de 2017. Disponível online em: <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm558048.htm>]

(73) [US. Food and Drug Administration. Drug Approvals and databases. Approved Drugs. Atezolizumab (Tecentriq®) Atualizado em 2017. Citado a 17 de Setembro de 2017. Disponível online em: <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm525780.htm>]

(74) [Abidin AZ, Garassino MC, Califano R, Harle A, Blackhall F. Targeted therapies in small cell lung cancer. Ther Adv med oncol. 2010. Citado a 10 Setembro de 2017. Vol. 2 (1) p 25-37. Disponível online em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3126006/>]

(75) [Zhang Y, He J. The development of targeted therapy in small cell lung cancer. Journal of thoracic disease. 2013. Citado a 17 de Setembro de 2017. Vol. 5 (4) p 538-548. Disponível online em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3755652/>]

(76) [National Cancer Institute. Small Cell Lung Cancer Health Professional Version. Treatment overview for SCLC. Atualizado em 2017. Citado a 17 de Setembro de 2017. Disponível online em: https://www.cancer.gov/types/lung/hp/small-cell-lung-treatment-pdq#section/_72]

(77) [Crawford J. Small cell lung cancer and immunotherapy: A change is coming, just not front line. The ASCO post. 2016. Citado a 17 de Setembro de 2017. Disponível online em: <http://www.ascopost.com/issues/october-10-2016/small-cell-lung-cancer-and-immunotherapy-a-change-is-coming-just-not-front-line-yet/>]

- (78) [Reck M, Luft A, Szczesna A, et al: Phase III randomized trial of Ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2016. Citado a 17 de Setembro de 2017. Disponível online em: <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.67.6601>]
- (79) [Chan BA, Coward JJ. Chemotherapy advances in small-cell lung cancer. J Thorac Dis 2013. Citado a 17 de Setembro de 2017. Suppl 5 p 565–S578. Disponível online em: <http://jtd.amegroups.com/article/view/1515>]
- (80) [Ott PA, Fernandez MEE, Hiet S, et al. Pembrolizumab (MK-3475) in patients with extensive-stage small cell lung cancer: Preliminary safety and efficacy results from KEYNOTE-028. 2015 ASCO Annual Meeting. Citado a 17 de Setembro 2017. Abstract 7502, Disponível online em: <http://meetinglibrary.asco.org/record/109650/abstract>]

(81) [Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and Nivolumab plus Ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): A multicenter, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncology*. 2016. Citado a 17 de Setembro 2017. Vol. 17 p 883-895. Disponível online em: [http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(16\)30098-5/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(16)30098-5/abstract)]

(82) [Rudin CM, Pietanza MC, Bauer TM, et al: Safety and efficacy of single-agent rovalpituzumab tesirine (SC16LD6.5), a delta-like protein 3 (DLL3)-targeted antibody-drug conjugate in recurrent or refractory small cell lung cancer. 2016. ASCO Annual Meeting. Citado a 24 de Setembro de 2017. Abstract LBA8505. Disponível online em: <http://meetinglibrary.asco.org/record/125334/abstract>]

(83) [Staton Tracy. Fierce Pharma. The top 20 Drugs in 2020. Worldwide Sales. 2017. Citado a 26 de Setembro de 2017. Disponível online em: <http://www.fiercepharma.com/special-report/top-20-drugs-2020-worldwide-sales>]

- (84) [The Forbes Magazine. Bavencio's EU Nod a positive for Pfizer's Oncology Business. 2017. Citado a 27 de Setembro de 2017. Disponível online em: <https://www.forbes.com/sites/greatspeculations/2017/09/27/bavencios-eu-nod-a-positive-for-pfizers-oncology-business/#5e4d3b6c5ee8>]